UNIVERSITE PAUL SABATIER - TOULOUSE

UNITES MEDICALES

ANNEE 1971 N° 47

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU DIABIPHAGE

(METFORMINE - CHLORPROPAMIDE)

A PROPOS DE 30 OBSERVATIONS

THÈSE

Pour le Doctorat en Médecine

Présentée et soutenue publiquement en Avril 1971

PAR

GEORGES MEDIONI

Membres du Jury

MM. DARNAUD — *Président*

DENARD

LAPORTE — *Assesseurs*

VOISIN

BESSOU — *Suppléant*

TOULOUSE

IMPRIMERIE « LA TYPO-LINO »
14, Rue Cujas, 14

1971

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536510_0072

CONTRIBUTION A L'ETUDE

DU

DIABIPHAGE

(METFORMINE - CHLORPROPAMIDE)

A propos de 30 Observations

UNIVERSITE PAUL SABATIER - TOULOUSE

UNITES MEDICALES

ANNEE 1971 N° 47

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU DIABIPHAGE

(METFORMINE - CHLORPROPAMIDE)

A PROPOS DE 30 OBSERVATIONS

THÈSE

Pour le Doctorat en Médecine

Présentée et soutenue publiquement en Avril 1971

PAR

GEORGES MEDIONI

Membres du Jury

MM. DARNAUD — *Président*

DENARD

LAPORTE — *Assesseurs*

VOISIN

BESSOU — *Suppléant*

TOULOUSE

IMPRIMERIE « LA TYPO-LINO »
14, Rue Cujas, 14

1 9 7 1

UNIVERSITE PAUL SABATIER

TABLEAU DU PERSONNEL

Président de l'Université .... MM. LARENG
1er Vice-Président ..... MATHIS
Directeur de l'Unité de Sciences Méd. Toul.-Purpan MONNIER
Directeur de l'Unité de Sciences Méd. Toul-Rangueil ENJALBERT

DOYENS HONORAIRES

MM. LAZORTHES CALVET.
GORCE. BRUSTIER.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. VALLOIS. BUGNARD. CALMETTES.
TAPIE. VINCENT. THOMAS
DELAS. MOREL. LAGROT.
RISER. BOUISSET. DULUCQ

PROFESSEURS

Cliniq. Médic. et Cardiolog. . MM. DARDENNE.
Clinique Médicale Sud.. .. GADRAT.
Clinique Chirurgicale.. .. .. FICAT
Cliniq. Chirurgic. et Gynécol. POULHES.
Clinique Chirurgicale et du Cancer.. .. .. GRIMOUD.
Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédique. .. .. .. PASQUIE.
Clinique Chirurgicale Orthopédique et Traumatologique.. RIEUNAU.
Cliniq. de Chir. Cardio-Vasc. ENJALBERT.
Cliniq. des Mal. cut. et syph. BAZEX
Clin. des Mal. des Voies urin. LHEZ.
Cliniq. des Mal. infectieuses. ARMENGAUD M.
Clinique des Maladies Infantiles et Puériculture.. .. SOREL.
Cliniq. Méd. de la Prem. Enf. BARDIER.
Clinique de Neuro-chirurgie.. LAZORTHES.
Cliniq. Neurolog. et Psychia- GERAUD.
Clinique Obstétricale.. .. .. PONTONNIER.
Clin. Odonto-Stomatologique. CADENAT.
Clinique Ophtalmologique. .. N.....
Clinique O. R. L. et Chirurgie Maxillo-Faciale.. .. .. .. CALVET.
Clin. de Pneumo-Phtisiologie. DELAUDE.
Clinique Rhumatologique.. .. RUFFIE, René.
Accouch. et Obstét. sociale.. MONROZIES
Anatomie.. .. .. BASTIDE
Anatomie Pathologique.. .. FABRE, Jacques.
Anesthésie et réanimation .. LARENG Louis
Bactériologie et Virologie. .. ENJALBERT, Mme
Biophysique Médicale A.. .. AUVERGNAT.
Biophysique Médicale B.. .. BRU.
Chimie Biologique.. .. .. .. VALDIGUIE, Paul.
Electro-Radiologie .. .. .. MARQUES.
Embryologie Générale. .. .. BROUSSY, Jean.
Hématologie.. .. .. RUFFIE, Jacques.
Histologie.. .. .. BIMES.
Hydrologie Thérap. et Climat. N...
Cardiologie clinique expérim. N...
Hygiène et Médecine Sociale. MONNIER.
Immunologie .. .. DUCOS.
Médec. Lég. et Méd. du Trav. PLANQUES.
Pathologie Chirurgicale.. .. DAMBRIN.
Path. Gén. et Méd. Expérim. SENDRAIL.
Pathologie Médicale.. .. .. RIBAUT.
Physiologie. .. .. LAPORTE, Yves
Physiologie Appliquée et Pharmacologie.. .. .. BAISSET.
Sémiologie et Clinique Médicale.. .. .. LAPORTE, Jacques
Thérapeutique. .. .. DARNAUD

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie Pathologique.. .. MM. BOUISSOU.
Histologie et Embryologie. .. GUILHEM.
Biochimie Médicale.. .. .. DOUSTE-BLAZY
Histologie et Embryologie .. PLANEL
Oto-Rhino-Laryngologie. .. .. CLAUX.
Pathologie Médicale.. .. .. BOULARD.
Physiologie. .. .. MONTASTRUC.
Physiologie. .. .. BESSOU
Physique Médicale. .. .. .. COMMANAY
Pneumo-Phtisiologie.. .. .. MIGUERES.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie Pathologique.. .. MM. FABRE, Jean
Bactériologie, Parasitologie, Virologie.. .. .. LARENG Mme
Biochimie Médicale.. .. .. VALDIGUIE, Pie
Chirurgie Générale.. .. .. GEDEON.
SARRAZIN.
Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire.. .. .. .. MM. ESCHAPASSE.
Électro-Radiologie .. .. .. PONS.
Electro-Radiologie .. .. .. ROULLEAU.
Médecine générale et thérapeutique .. .. BOLLINELLI
Ophtalmologie.. .. .. DEODATI.
Pédiatrie.. .. .. DALOUS.
Neuro-Chirurgie.. .. .. .. ESPAGNO, Jacq
Médecine Générale et Thérapeutique.. .. .. SUC.
Pédiatrie .. .. REGNIER.
Chirurgie Générale.. .. .. RIBET.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Carcinologie.. .. .. ESTRADE.
Médecine générale et thérapeutique .. .. BES.
Pathologie Expérimentale.. .. GLEIZES.
Médecine Générale.. .. .. ARLET, Jacques
Dermatologie, Vénéréologie.. DUPRE
Thérapeutique ..... DENARD
Physiologie ..... GERAL J.-P.
Cardiologie ..... BONHOURE
Thér., Réan. méd., Rééduc. font. et Hydr. .. .. SALVADOR M.
Radiologie.. .. .. COMBES Pierre
Pneumo-Phtisiologie.. .. .. ALBAREDE J.-L
Pédiatrie génétique médicale. ROCHICCIOLI
Chirurgie générale. .. .. .. ESCAT Jean
COSTAGLIOLA
Orthop., Traum., Chir. Plast. et Reconstr. .. .. UTHEZA Guy
Urologie.. .. .. PONTONNIER
Histol., Embryol., Cytogénét. SOLEILHAVOUP
Biophysique.. .. .. GUIRAUD Robe
Physiologie .. .. PAGES Bernard
Parasitologie.. .. .. LARROUY
Im. Hémat. Mal. du Sang. .. BIERME Robert
Anatomie et organogénèse. . JUSKIEWENSKI
Médecine interne.. .. .. .. FEDOU.
Médecine générale ..... RASCOL

AGREGES

Médecine Générale.. .. .. MM. CALAZEL.
LE TALLEC.
Chirurgie Générale.. .. .. GAUBERT.
Médecine Légale.. .. .. .. GREZES-RUEFF.
Neurologie et Psychiatrie. .. GAYRAL.
Ophtalmologie.. .. .. BEC.

AGREGES LIBRES

Chirurgie Générale. .. .. .. MM. SOUQUET.
Pathologie Chirurgicale.. .. DIEULAFE.
Obstétrique. .. .. ESPAGNO, Guy

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

Psychiatrie .. .. M. LABOUCARI

Secrétaire général de l'Université : M. PRINEAU J.-P.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats
(Délibération en date du 12 mai 1891)

UNIV. LEIDEN BIBL.

A MA GRAND-MERE

A MON PERE, A MA MERE

L'esprit dans lequel ils m'ont élevé me guide à chaque instant.

Je leur dédie ce travail en témoignage modeste de ma profonde affection.

A MES FRERES ET SŒURS

A TOUTE MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR CH. DARNAUD

Professeur d'Hydrologie thérapeutique et de Climatologie
Membre de la Société française de gastro-entérologie
Chevalier de la Légion d'Honneur

Vous nous faites le très grand honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.

Votre accueil dans le Service que vous dirigez nous a toujours été bienveillant.

Que ce travail soit le témoignage de notre reconnaissance pour l'enseignement parfait que vous nous avez prodigué.

A NOTRE JURY DE THESE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR Y. DENARD

Professeur Agrégé d'Hydrologie

Vous avez bien voulu nous confier ce travail et nous aider dans son élaboration.

Nous vous prions d'accepter nos plus vifs remerciements et notre très sincère reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. LAPORTE

Professeur de Sémiologie et de Clinique médicale
Médecin des Hôpitaux

Acceptez tous nos remerciements pour l'honneur que vous nous faites en siégeant parmi nos juges.

Tout au long de nos études, à la Faculté et à l'Hôpital, votre enseignement et votre exemple nous ont appris ce que doit être notre métier.

MONSIEUR LE DOCTEUR R. VOISIN

Chargé de cours à la Faculté
Membre de la Société française de Gastro-Entérologie

Nous le remercions d'avoir bien voulu accepter de juger ce travail.

Nous le prions de croire à notre respectueuse considération.

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. BESSOU

Professeur à Titre Personnel de Physiologie

Nous avons, dès le début de nos études médicales, été séduit par le dynamisme de votre pédagogie.

C'est pour nous un plaisir de vous compter dans notre jury de thèse.

A TOUS MES MAITRES

DE LA FACULTE ET DE L'HOPITAL

AUX MEDECINS ET CHIRURGIENS DE L'HOPITAL

UNIVERSITAIRE

KAPLAN DE REHOVOT (ISRAEL).

PLAN

INTRODUCTION

Idées directrices.

LES SULFAMIDES HYPOGLYCEMIANTS

1) Historique des sulfamides hypoglycémiants
2) Généralités et nomenclature
3) Mode d'action des sulfamides hypoglycémiants
4) Le chlorpropamide (Diabinèse -Pfizer)
   a) Pharmacologie et mécanisme d'action
   b) Métabolisme du Diabinèse
   c) Expérimentation animale et toxicologie
   d) Applications cliniques
   e) Effets secondaires et tolérance
   f) Indications et posologie.

LES BIGUANIDES

1) Historique des biguanides
2) Généralités et nomenclature
3) Mécanisme d'action des biguanides
4) La Metformine (Glucophage-Aron)
   a) Mécanisme d'action
   b) Métabolisme du Glucophage
   c) Expérimentation animale et applications cliniques
   d) Tolérance
   e) Posologie et indications

ASSOCIATION SULFAMIDES BIGUANIDES
LE DIABIPHAGE (Pfizer)

1) Choix des composants
2) Composition et présentation du Diabiphage
3) Etude toxicologique

EXPERIMENTATION CLINIQUE

1) Protocole d'expérimentation
2) Buts de l'expérimentation
3) Observations (variétés étiologiques des diabètes)
4) Commentaires des résultats (globaux et analytiques)
5) Tolérance

CONCLUSIONS

BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

Le diabète est une des maladies les plus étudiées. Peut-être à cause de sa fréquence; peut-être du fait que les résultats thérapeutiques probants ont précédé la connaissance parfaite des mécanismes physiopathologiques de la maladie. Ceux-ci sont liés à la complexité même de la glycorégulation qui fait intervenir tout un système d'organes, de tissus, d'hormones, d'enzymes.

Peut-être surtout du fait que par les dégénérescences et atteintes diffuses, il est responsables d'une riche et multiple pathologie lentement généralisée, parfois à toute l'économie, en cas de vie prolongée du malade.

Maladie métabolique, il a pu être nommé maladie systématique tant son incidence est grande, après plusieurs années, sur la plupart des organes. Par atteinte primitive, ou par la classique angiopathie, le diabète mal traité amènera de redoutables complications, souvent fatales. C'est dire l'importance de sa bonne thérapeutique, c'est constater aussi qu'il a suscité d'innombrables travaux sur les moyens sinon de le guérir du moins de le tenir en respect.

Notre étude se bornera à envisager uniquement la médication orale, et surtout deux principes actifs : chlorpropamide ou diabinèse et diméthyl biguanide ou metformine ou glucophage. Leur association, en une seule présentation, est le Diabiphage, objet de notre thèse. Bien sûr, ces médications ne s'adressent qu'au diabète de type I (classification de Saïto), c'est-à-dire par encombrement adipeux. En effet, l'aube de la sulfamidothérapie avait amené certains abus, notamment publicitaires. Et l'on se souvient que des jeunes malades atteints de diabète consomptif moururent, victimes de

l'abandon de l'insulinothérapie, au profit de ces nouveaux produits. Cependant, certains diabètes, dits intermédiaires ou atypiques, pourront parfois bénéficier de la médication orale, associée au régime de restriction glucidique. En général, ce ne sera qu'une étape avant l'insuline. De même, et plus précisément, le meilleur traitement du diabète gras est sa prévention. Et quand il est installé, il est illusoire de croire que la seule médication orale suffira. Seule, une diététique rigoureuse ramènera une glycémie normale. Mentionnons également le diabète métapléthorique. Biologiquement identique au diabète type II, c'est-à-dire insulinoprive, il sera, comme lui, redevable de l'insulinothérapie, mais pas immédiatement.

Devant les multiples accidents d'intolérance ou d'allergie qui peuvent se voir avec tous les antidiabétiques oraux actuels, la création d'un nouveau produit pourra amener certains progrès. De plus, pour des raisons ignorées, certains diabétiques, rares il est vrai, n'arrivent pas à l'équilibre glycémique, malgré les changements de drogues. C'est une autre raison de l'utilité du **Diabiphage.**

Les idées directrices de notre travail seront les suivantes : nous passerons en revue les principaux moyens thérapeutiques per os du diabète, c'est-à-dire les sulfamides et les biguanides, en étudiant particulièrement Glucophage et Diabinèse.

Après avoir montré l'intérêt pharmacologique et thérapeutique de l'association de ces deux drogues, nous nous étendrons plus longuement sur le Diabiphage. Nous en développerons les propriétés et envisagerons les expérimentations animales et cliniques auxquelles il a donné lieu. Enfin, nous en exploiterons les résultats dans une optique globale et analytique.

LES SULFAMIDES HYPOGLYCEMIANTS

1) Historique des sulfamines hypoglycemiants

C'est fin 1941 - début 1942 que Jambon et Coll. remarquèrent l'effet hypoglycémiant d'un nouveau produit, le 2254 RI (Sulfathiazole), essayé sur 12 malades graves typhiques. Ce produit fut retenu, car atoxique et doté de propriétés lytiques sur les bacilles du groupe typhique. Un des adolescents traités présenta un coma avec sueurs. Il en sortit après injection de sérum glucosé. Loubatieres, par une série de découvertes chez l'animal, confirma ces propriétés et montra que l'action de ces sulfamides était directe et sur un pancréas fonctionnel. 2 corps furent retenus pour expérimentation clinique : le BZ 55 ou Glucidoral et le D 860 ou Dolipol (travaux allemands de Franck, Fuchs). Ces essais, très concluants, amenèrent les biochimistes à créer plus de 50 spécialités. Nous ne les citerons pas toutes.

2) Generalites et nomenclature.

Les dérivés de l'arylsulfonylurée forment la famille la plus ancienne et la plus intéressante. Pratiquement, tous les produits de la pharmacopée française en dérivent. Mentionnons aussi les dérivés pyrimidiques et ceux de la Diasine.

Classiquement divisés en deux groupes, nous préférons, avec Darnaud, et dans un souci d'exactitude, en faire trois classes :

- produits à action rapide et fugace : nécessitent une multiplication, donc un fractionnement des

doses. Nous y trouvons le tolbutamide ou Dolipol, le tolcyclamide ou Diaboral.

- produits à action semi-rapide : ils sont plus nombreux; notons le carbutamide ou Glucidoral, le désaglybuzole ou Gludiaze, le glycodiazine ou Gondafon.
- produits à action lente ou à effet retard : en font partie le phenbutamide ou Diaperos, le glyhexylamide ou Isodiane, le chlorpropamide ou Diabinèse.

La possibilité d'action dans le temps de ces produits va dépendre de leur métabolisme, et surtout de leur catabolisme intra-hépatique. En effet, certains seront transformés en dérivés actifs, d'autres en dérivés inactifs. D'où des variations importantes : le tolbutamide agit 6 heures, le chlorpropamide 34 heures. Tous ces sulfamides à doses semblables sont également actifs. Les seules différences concernent leur durée d'action et de demie vie et, bien sûr, leur tolérance respective, leurs effets secondaires éventuels.

3) Mode d'action des sulfamides hypoglycemiants.

Dès 1944, Loubatieres avait soutenu, puis prouvé, l'action élective pancréatique des sulfonamides. C'était la « théorie pancréatique » : ils agissent électivement sur les îlots β langerhansiens en stimulant leur sécrétion d'insuline. Cette théorie, partielle, mais irréfutable, repose sur trois ordres de faits :

— les sulfamides n'agissent plus sur l'animal pancréatectomisé total, ou après alloxanisation.

— l'étude en microscopie électronique confirme ces déductions physiologiques : il y a, après injection de tolbutamide, hyperplasie β et dégranulation des cellules avec libération d'insuline. En plus, ils ont une action cytotrophique propre : à partir de cellules peu différenciées des îlots

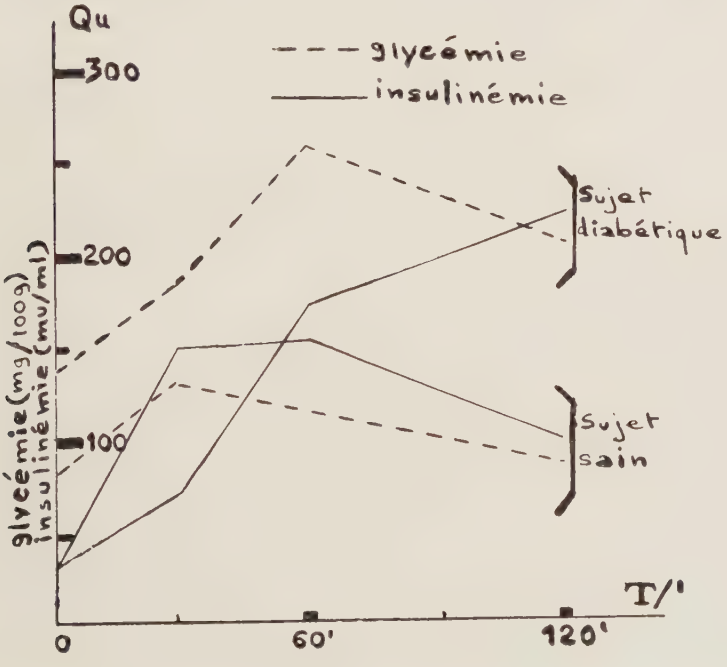
(canaux excréteurs, cellules centroacineuses), il y a néogénèse de cellules beta typiques sécrétrices (LACY).

— enfin, le dosage plasmatique de l'insuline confirme les faits précédents.

LOUBATIERES en conclut que le diabète des pléthoriques est dû à une paresse ou insuffisance de sécrétion du pancréas; celui-ci contenant pourtant encore un haut potentiel intact de cellules beta dont la teneur hormonale représenterait 50 % de la quantité chez l'homme sain.

Cependant, de nombreux faits postérieurs ont mis l'accent sur l'action extra insulaire des sulfamides.

En effet, l'insulinémie (spontanément) est normale, et parfois même augmentée chez le diabétique floride. Malgré tout, et la courbe suivante le prouve, cette



quantité accrue d'insuline plasmatique ne réduit pas aussi vite, et surtout pas autant que chez le normal, une hyperglycémie induite par prise orale de 100 g de glucose à jeûn.

Ecartons certaines hypothèses : on a pensé que les sulfamides inhibaient les autres glandes endocrines dont les sécrétions sont toutes hyperglycémiantes (sauf peut-être l'hormone épiphysaire). Cependant, LOUBATIERES lui-même a montré qu'ils restaient actifs après ablation de toutes ces glandes.

Selon certains auteurs, les sulfamides ralentiraient le catabolisme de l'insuline, en inhibant la ou les insulinases hépatiques. Mais ceci n'est vrai que pour des concentrations très élevées, donc toxiques, et non thérapeutiques. Mais l'expérience montre que l'hémikrèse de l'insuline marquée à l'I 131 n'est pas augmentée par eux.

Restent certains faits établis : ainsi, PFEIFFER a pu montrer qu'ils agissent dans le foie, en ralentissant la glycogénolyse et la néoglycogénèse. Cette action aurait une double origine : par libération d'insuline endogène dans la veine porte, par action directe sur les enzymes responsables de la glycogénolyse.

Citons enfin l'explication biochimique de leur action : les sulfamides empêcheraient la transformation rapide par le foie de l'insuline libre (pancréatique) en insuline liée (plasmatique). Les travaux d'ANTONIADES abondent en ce sens, et cet auteur en conclut que l'insuline endogène circule sous deux formes : une libre et une liée, la liaison se faisant dans le foie (YALOW et BERSON). L'insuline libre est active sur le muscle et la graisse (glycolyse induite); elle migre avec les alpha globulines. L'insuline liée n'est pas active sur le muscle, mais le reste sur la graisse. Elle migre avec les gamma globulines.

De tous ces travaux, il résulte que le mécanisme d'action des sulfamides n'est pas encore connu précisément et est, de toute évidence, très complexe.

4) Le chlorpropamide (Diabinese - Pfizer).

a) *Pharmacologie et mécanisme d'action.*

Les premières publications concernant le P 607 ou Diabinèse ne remontent qu'à 1958. Depuis cette date, le produit a été très étudié et surtout en France. Il fallait prouver que ce produit possédait des propriétés optima pour une indication large. La plupart des travaux, et particulièrement ceux de Goodner montrent que son mécanisme d'action, physiologique peut-on dire, justifie son emploi dans la composition du Diabiphage.

Chimiquement, le P 607 est une arylsulfonylurée qui se distingue des autres sulfamides par la présence d'un halogène, le cl sur le noyau benzénique, en position para. Ceci lui confère une plus grande efficacité, une élimination plus lente, une excrétion sous sa forme active. Enfin, il n'a pas d'action antibactérienne. Rapidement absorbé, sa concentration maximum sanguine apparaît après trois heures en moyenne. L'action hypoglycémiante persiste 24 heures et est maximum à la 10e heure; elle est donc plus intense et régulière que celle des autres sulfamides. Notons qu'après des prises répétées, la sulfamidémie ne dépasse pas un certain taux, car il n'existe pas d'effet cumulatif.

Goodner et Coll., en 1968, ont étudié l'évolution des taux sériques du glucose et de l'insuline chez des diabétiques obèses; ceci, avec et sans chlorpropamide, et alternance, toutes les 24 heures, de périodes de jeûne et de régime contrôlé. Chaque malade est ainsi son propre témoin. Au terme de ces expérimentations, Goodner montre que le Diabinèse, en traitement au long cours, abaisse à la fois la glycémie et l'insulinémie. Il y a, à doses thérapeutiques, sécrétion et libération d'une insuline endogène active, immédiatement utilisable. Ceci est obtenu grâce à la restauration de la réactivité physiologique du pancréas aux incitations glucosées. Et aussi

grâce à la majoration du potentiel d'activité de l'insuline; il en découle une réduction de son taux excédentaire. En d'autres termes, en instituant par son hémikrèse longue une sulfamidémie constante, le Diabinèse constitue une réserve; l'organisme y puise pour sécréter « à la demande », et sous l'effet de l'apport glucosé, une insuline active nécessaire au métabolisme intermédiaire. La réponse insulinique est fonction des incitations glucosées et d'elles seules.

Ces données nouvelles de GOODNER ne refutent pas les conclusions de LOUBATIERES, prouvées scientifiquement. Mais simplement, il y a une différence entre l'homme et l'animal d'expérience. Donc, avec LOUBATIERES, nous pouvons affirmer que les sulfamides amènent une synergie entre les effets de l'insuline et du glucose, ils potentialisent le pouvoir de l'insuline. Les résultats de GOODNER ne font qu'entériner ces conclusions.

b) *Métabolisme du Diabinèse.*

Par rapport aux autres dérivés de la sulfonylurée, carbutamide et tolbutamide, le Diabinèse se distingue par trois particularités :

- ❖ Elimination de la fonction amine (NH2), ce qui supprime tout pouvoir antibactérien. La flore saprophyte est ainsi respectée.
- ❖ Elimination du groupement méthyl (CH3), dont l'oxydation conduit à une fonction COOH, ce qui a pour conséquence la disparition des propriétés hypoglycémiantes.
- ❖ Présence de l'ion cl : efficacité accrue, excrétion sous forme active.

L'absorption est rapide et complète. Le taux sérique est maximum au bout de 2 à 4 heures. La sulfamidémie persiste après 100 heures (10 % de la dose unique absorbée). L'excrétion de la drogue est essentiellement uri-

naire (fécale = 1 %). La chromatographie montre que le produit est excrété pur, sans modification chimique décelable.

L'hémikrèse est variable; pour 80 % du taux initial, elle est voisine de 33 heures. Pour les 20 % qui persistent après 66 heures, elle dépasse 18 jours. Il se ferait une liaison chlorpropamide-albumines qui retarderait l'excrétion rénale.

c) *Expérimentation animale et toxicologie.*

Elle a porté sur les espèces suivantes : rat, chien, singe rhésus, souris. L'absorption est rapide; avec des doses variant selon les espèces de 5 à 50 mg, elle ne dépasse pas 2 heures. L'élimination est lente, et chez le chien, 50 % ne sont éliminés qu'au bout de 72 heures. Comme chez l'homme, pas d'effet cumulatif; après 5 jours d'administration, la sulfamidémie est en plateau. L'activité hypoglycémiante est constante chez toutes les espèces, mais nécessite des posologies variables. L'importance de la chute glycémique varie avec la dose, mais non en proportion. La courbe est exponentielle.

La DL 50, pour 3 espèces, est la suivante :

souris : 1 675 mg/kg
rat : 2 390 mg/kg
chien : 800 mg/kg

La toxicité chronique a été étudiée en soumettant les animaux à des doses quotidiennes 20 fois plus fortes que celles préconisées en thérapeutique. Il n'y eut pas de troubles graves apparents et l'autopsie a montré des organes indemnes, foie et rein notamment. Les doses plus élevées ont entraîné des phénomènes liés à une déplétion en glucose, avec possibilité de troubles neurologiques irréversibles entraînant la mort.

Le pouvoir tératogène de la drogue a été étudié par Herbert, Tuchmann, Duplessis et Mercier sur la

gestation et le développement fœtal du rat; alors que le carbutamide se révèle nocif (20 à 40 % de malformations fœtales graves), le chlorpropamide se montre dénué de ces effets secondaires. Ajoutons qu'avec lui, le nombre des petits par portée est de 6 en moyenne; il est de 4 avec le carbutamide.

d) *Applications cliniques.*

Elles ont été nombreuses, et surtout n'ont pas été limitées aux indications classiques des hypoglycémiants oraux, à savoir le diabète type I. Nombre d'auteurs l'ont essayé sur d'autres types, particulièrement celui du sujet jeune avant la quarantaine; les résultats sont alors moins optimistes. Citons les travaux d'Avril qui portent sur 40 cas. 2 de ses malades sont âgés de 30 à 35 ans. 2 autres étaient traités par l'insuline depuis plusieurs années. Les résultats ont été excellents dans 26 cas, bons dans 7. Enfin, 7 échecs ont été recensés. Les critères sont sévères, puisque glycémies et glycosuries sont surveillées chaque jour. Les doses employées sont celles que préconisent tous les auteurs : 250 mg par jour. Souvent, 125 mg suffisent. Jamais on ne dépasse 1 g. Si après une semaine la glycémie n'est pas normalisée, il est inutile de poursuivre ou d'utiliser un autre sulfamide.

e) *Effets secondaires et tolérance*

Selon tous les auteurs, les sulfamides sont bien tolérés. Cependant, 3 à 4 % des malades, selon Darnaud, réagissent mal. Ce chiffre est même abaissé pour le Diabinèse. L'intolérance est surtout gastrique, avec nausées, gastralgies, vomissements. Souvent, tout régresse avec la baisse de la posologie. Citons les réactions cutanées; elles sont rares, à type de prurit, érythème nodulaire voire purpurique.

La seule intolérance digne d'intérêt, est l'effet antabuse du Diabinèse. Sa fréquence varie de 5 à 10 % selon les auteurs. Il s'agit de bouffées vaso-motrices post prandiales, avec dyspnée, pincements précordiaux, céphalées lancinantes. ROGER et DEBRY ont utilisé cette propriété du chlorpropamide pour les cures de déconditionnement à l'alcool.

Il existe, par contre, un risque d'hypoglycémie : le pouvoir antidiabétique important de la drogue impose une surveillance biquotidienne au début.

Les premières tentatives thérapeutiques (1959) avaient amené quelques ictères par hépatite cholostatique. DAEPPEN en cite 2 cas sur 61 malades (l'un se révèlera être, après PBF, une cirrhose de LAENNEC asymptomatique). Depuis, la posologie codifiée a supprimé ce risque.

f) *Indications et posologie.*

Les contre indications sont celles de tout les sulfamides hypoglycémiants : diabète acidocétosique, diabète avec insuffisance rénale ou/et hépatique, diabétique soumis à un trauma grave quel qu'il soit. Certains cas sont limites : diabète du jeune, diabète très instable, diabète du sujet âgé non obèse. Un cas particulier, la femme enceinte : malgré les études sur la gestation animale, il est classique et sage de supprimer le risque tératogène humain éventuel.

La plupart des auteurs conseillent au début 2 comprimés par jour. Environ 2/3 des sujets sensibles au produit seront équilibrés après une semaine avec 250 mg (1 c). 1/5 le seront avec 1/2 comprimé, soit 125 mg. Chez certains, rares, le produit perdra peu à peu de son efficacité. On l'associera alors à un biguanide, en étant sûr que l'heure de l'insuline n'est pas arrivée (diabète métapléthorique essentiellement).

De même que les facteurs antilipidogènes, le Diabinèse peut perturber un taux de prothrombine auparavant stable. Cette action est signalée par RAMBERT. Nous avons pu la retrouver deux fois parmi nos malades (cas non cités dans notre travail).

LES BIGUANIDES

1) Historique des biguanides.

La connaissance des dérivés guanidiques est plus ancienne. En effet, dès 1918, Watanabe prouvait leur action hypoglycémiante : il avait remarqué, en étudiant la tétanie post-parathyroïdectomie, que certains phénomènes de nature hypoglycémique survenaient parfois, avec simultanément élévation du taux sanguin de guanidine.

Plus tard, en 1921, Francke reproduit chez l'animal les phénomènes convulsifs de l'hypoglycémie par administration de dérivés guanidiques. La même année, Banting et Best isolent l'insuline. Francke de nouveau, en 1926, étudie la synthaline ou diguanide, et prouve ses propriétés hypoglycémiantes. Il reçoit le prix Nobel. Mais le produit est toxique pour le rein et le foie, entraînant même des atrophies jaunes aiguës; Duncan et Bertram le dénoncent, et les chercheurs se consacrent à l'étude de l'insuline. Cependant, Hesse et Taubmann montrent que parmi tous ces dérivés toxiques, le dimethyl-guanyl-guanidine est actif et atoxique.

Il nous faut arriver en 1955 : Creutzfeld et Hollinger reprennent ces études et expérimentations. Ils précisent pharmacologie et histochimie. Deux équipes, en 1957, mettent au point deux dérivés atoxiques et très efficaces :

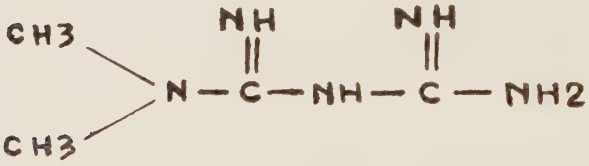
- Sterne et Duval, en France, avec le dimethyl biguanide ou LA 6023 ou metformine (Glucophage).

❖ Freedman et Ungar, aux U.S.A., avec le phenethyl-biguanide (Insoral).

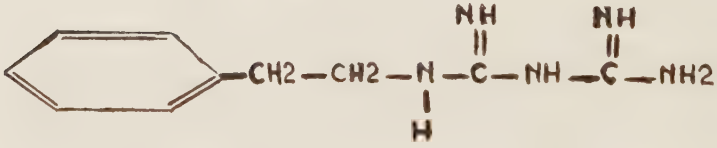
2) Generalites et nomenclature.

La guanidine est un dérivé de l'urée. Les biguanides possèdent deux molécules guanidiques accolées; ils peuvent donc se cycliser. Deux produits de cette famille sont commercialisés en France et possèdent le radical guanidique :

Le Glucophage :



L'Insoral ou DBI :



En Allemagne est utilisé un troisième dérivé, la N—n butyl biguanide (Buformine). Leur mode d'action est complexe, polymorphe, non clairement établi.

3) Mecanisme d'action des biguanides.

Il apparaît très différent de celui des sulfonamides. Un certain nombre de faits sont irréfutables et amènent des conclusions absolues; par contre, d'autres constatations, expérimentales essentiellement, n'autorisent que des hypothèses.

Ce qui reste sûr, c'est que les biguanides :

- ne stimulent pas la sécrétion d'insuline, n'élèvent pas l'insulinémie, n'entraînent pas de néoformation d'îlots beta (Travaux de STERNE sur dosage et histochimie).
- sont actifs sur l'animal pancréatectomisé (HESSE et TAUBMANN).
- ne modifient pas la glycémie du sujet normal.
- sont parfois actifs sur certaines formes de diabètes maigres.

La façon dont ils agissent donne lieu à plusieurs explications, certaines physiques, d'autres chimiques. Toutes admettent l'existence d'un mécanisme extra pancréatique, donc périphérique.

Pour STERNE et BUTTERFIELD, ils réactiveraient l'insuline endogène, car leur action est plus nette en présence d'une petite quantité d'insuline. Mais alors comment expliquer leur action après alloxanisation ? Ils ont donc d'autres potentialités.

Les expériences de BIRA, en 1961, ont montré qu'ils entraînaient une diminution d'absorption sur une anse iléale isolée. Mais il n'a pas reçu de confirmation ultérieure.

En réalité, leur pouvoir hypoglycémiant résulte d'une série d'actions où l'insuline et la muqueuse entérique ne jouent aucun rôle. Mieux, ils (et surtout le Glucophage) ont des effets périphériques entièrement différents de ceux de l'insuline.

Le premier de ces effets concerne le muscle, in vitro; voici l'expérience : on prélève deux 1/2 diaphragmes de rat, avec conservation des deux phréniques. Ces deux fragments plongés dans une solution de teneur en glucose connue, vont fonctionner de la même façon; une des solutions contient du dimethyl biguanide et la

stimulation nerveuse est synchrone des deux côtés. Après quelques heures, la teneur en glucose a diminué en présence du biguanide. Il y a corrélativement augmentation dans cette même solution d'acide lactique; il y a eu donc déviation de la glycolyse vers la voie musculaire anaérobie (phosphorylation oxydative du cycle de KREBS inhibée).

Le second effet concerne, lui, la glycolyse aérobie. MEYER et coll. ont montré que les biguanides augmentent la glycolyse aérobie (voie d'EMBDEN MEYERHOF). De son côté, BUTTERFIELD pense qu'ils favorisent l'entrée cellulaire du glucose.

Les travaux les plus récents de MEYER, CLAUSER et Coll. prouveraient qu'ils agissent sur la néoglycogénèse. Ils inhiberaient dans le rein et le foie la formation du glucose à partir des lactates, des pyruvates, des autres sucres, notamment le lévulose.

On connaît, d'autre part, l'intrication des différents métabolismes. En déviant le métabolisme glucidique vers l'anaérobiose, les biguanides fermeraient la voie des pentoses; celle-ci, branchée sur la voie aérobie classique, ne peut fonctionner que grâce à elle. Ne pouvant donc, de ce fait, disposer du TPNH2 nécessaire à la synthèse des acides gras, l'organisme bénéficie ainsi d'un effet antilipidogène. L'insuline ne s'épuisant pas à lutter contre l'hyperlipidémie, peut agir sur la glycémie et la régulariser. Cet effet hypoglycémiant des biguanides est, comme on le voit, indirect, presque de prévention du diabète.

Enfin, pour STERNE, les biguanides (comme les sulfamides), provoqueraient chez le diabétique la rupture insuline-protéines, cause majeure, selon ANTONIADES, de l'inactivation d'une partie de l'insuline circulante.

4) La metformine (Glucophage - Aron).

Le LA 6023 ou dimethyl biguanide a été longtemps le seul biguanide utilisé en France; nous en parlons, car il entre dans la composition du Diabiphage et explique en partie les effets de celui-ci.

a) *Mécanisme d'action.*

La metformine, comme tous les biguanides, n'agira que chez le sujet diabétique.

Le produit agit en potentialisant l'effet de l'insuline, ou bien en retardant sa destruction endogène. En effet, apres alloxanisation, le chien peut être maintenu en vie avec de faibles doses d'insuline, associées au Glucophage. Ces mêmes doses, administrées seules, sont incapables de le faire survivre. Mais comme pour le Diabinèse, l'action est plus complexe. Chez l'animal diabétique, le Glucophage entraîne une reconstitution des réserves glycogéniques apres quelques heures (initialement précédée d'une déplétion).

Les travaux de Butterfield ont enfin démontré qu'il accroît la perméabilité cellulaire au glucose lacunaire.

b) *Métabolisme du Glucophage.*

C'est un biguanide disubstitué. Il ne possède donc pas d'hydrogène libre en position I comme ses homologues monosubstitués; ceci lui confère une propriété fondamentale : il est stable et sera stocké exclusivement dans la paroi intestinale. Il ne se fixe pas dans le foie. Cohen et Costerousse ont utilisé des traceurs RA (Glucophage marqué au C 14) sur des souris. Per os ou en injection, la radio-activité est toujours concentrée à la paroi intestinale et à un moindre degré aux glandes salivaires. Le produit sera filtré par le rein et éliminé dans l'urine intact (chromatographie urinaire). Il n'y a ni dissociation, ni inactivation.

Sa clearance rénale est élevée, supérieure à celle de l'urée (130 ml/minute).

L'accumulation dans le sang suit une courbe ascendante, puis en plateau. Quelle que soit la dose absorbée, le taux ne dépasse pas 4 mg/l.

Comme pour le Diabinèse, le produit stocké est utilisé en très petites quantités à la fois par le diabétique. Cette utilisation « à la demande » explique son effet progressif et adapté. Doù son efficacité dans les diabètes instables de l'adulte. L'innocuité viscérale du produit est absolue.

c) *Expérimentation animale et applications cliniques.*

Les expérimentations animales ont porté sur le lapin, la souris, le chien, le rat, le poulet. L'effet sur la croissance des jeunes animaux fut nul. Les coupes histologiques du foie, des reins, de la rate, des surrénales, du pancréas, de l'hypophyse n'ont montré aucune altération microscopiquement décelable. Les lignées sanguines ne furent pas modifiées. Enfin, le produit est dénué d'action tératogène.

La DL 50 est pour la souris de 3500 mg/kg.

Le passage à l'expérimentation humaine date de plus d'une décennie. Les premiers essais furent ceux de Sterne, Azerad. D'autres, postérieurs, eurent lieu en Angleterre, Italie, Hollande, Israël, Liban. L'innocuité, la puissance, la tolérance du produit ressortent de ces expérimentations. Citons celle de Joseph, Herman et Jackson à Groote Schurr (Afrique du Sud), qui porte sur 62 sujets. 47 étaient obèses (devenus non sensibles aux sulfamides), 12 étaient jeunes, 2 souffraient de pancréatite chronique, 1 avait subi la pancréatectomie. Les doses variaient de 3 à 6 c/j, le contrôle biologique journalier. Le Glucophage seul n'a agi que sur 20 des malades obèses (non sensibles aux sulfamides, rappelons-

le); avec Diabinèse, 5 autres seront sensibles. 2 autres avec Glucophage + insuline. Par contre, employé seul, le produit n'a stabilisé aucun diabète juvénile. Avec peu d'insuline, 6 malades sur 12 ont été équilibrés : ceci montre bien que le Glucophage aide l'insuline dans son action et permet donc d'en diminuer la prescription.

d) *Tolérance.*

L'usage du glucophage peut provoquer des accidents surtout de type digestif : anorexie, nausées, vomissements, gastralgies, flatulence, diarrhée surtout. Souvent, ces troubles sont dus à un surdosage d'attaque. Ils disparaissent dès l'arrêt du traitement. Cependant, selon AZERAD, 10 % des malades doivent suspendre la prise à cause d'eux. Une bonne prévention consiste à prendre les comprimés au milieu des repas.

Quelques rares cas d'hyperleucocytose et d'hyperazotémie transitoires ont été signalés.

e) *Posologie et indications.*

L'étude de son métabolisme montre que le Glucophage est rapidement éliminé, sa durée d'action étant de 6 à 8 heures. Il faut donc fractionner la dose dans la journée. On prescrira 2 ou 3 prises de 2 comprimés à 0,50 g par jour. Logiquement, on commence à dose élevée pour diminuer peu à peu.

Le résultat ne s'apprécie qu'après deux semaines au moins. Les posologies d'entretien peuvent être élevées, le produit étant totalement atoxique (AZERAD, COHEN).

Les indications sont celles des sulfamides à quelques détails près : le diabète par encombrement adipeux, le diabète de la quarantaine sans cétose ni obésité; enfin, il peut être prescrit pour potentialiser l'insuline quand

elle est obligatoire : les doses en seront réduites et ainsi le système vasculaire protégé des effets néfastes de l'hypoglycémie.

La contre indication absolue est le diabète acido-cétosique, surtout juvénile. Malgré l'absence d'effet tératogène, on se gardera de le prescrire à la femme enceinte. Il faut noter que certains diabétiques à insuffisance rénale ou hépatique seront redevables plutôt du Glucophage, les sulfamides s'éliminant mal dans ce cas.

Enfin, notion classique, il prend la relève thérapeutique des sulfamides en cas d'échec de ceux-ci.

ASSOCIATION SULFAMIDES-BIGUANIDES

Le traitement oral du diabète est récent. L'idée d'associer sulfamides et biguanides l'est encore plus. Il a fallu un long travail de logique, de réflexion, d'expérimentation pour arriver à la meilleure conception que nous avons actuellement. MIROUZE, qui allait tant œuvrer en ce sens, remarquait qu'en 1959, il ne connaissait qu'un seul auteur, américain, qui ait tenté l'association des deux produits. Depuis, citons les travaux de MIROUZE, DEUIL, BOULET, SCHMOUKER, CHABOT. Plus près de nous, ceux de DEBRY, PETIT, LAURENT.

Où réside l'intérêt de cette association ? En premier lieu, tant avec les uns qu'avec les autres, il y a des échecs. Difficiles à chiffrer, nous pouvons les évaluer à 15 % (hormis les échecs automatiques quand l'insulinothérapie était obligatoire). Les causes en sont difficiles à cerner, mais pas toujours. En effet, à côté de la classification endocrinienne classique du diabète, nous pouvons en proposer une autre, mais ne s'appliquant qu'aux diabétiques redevables de la médication per os. Certains sont atteints d'une sorte d'asthénie de production et de sécrétion pancréatique; certains ont leur insuline inactivée par des protéines sitôt sécrétée; certains ont une néoglycogénèse et une glycogénolyse hépatiques accrues; enfin, chez d'autres, le glucose persiste dans le milieu extra-cellulaire (ou lacunaire) et ne peut forcer la barrière membranaire pour y pénétrer. Il est évident que ces différents états peuvent se retrouver, tout ou partie, chez tel ou tel malade. Or, nous avons précédem-

ment montré le polymorphisme d'action des deux sortes de drogues, dont les mécanismes et les cibles ne sont pas identiques. Pourquoi alors ne pas tenter (en cas d'échec) la substitution de l'un par l'autre, ou bien leur association ? En d'autres termes, le fait de les associer équivaut à un nouvel essai thérapeutique, pour retarder une insulinothérapie peut-être prochainement nécessaire. Ou bien pour aider à abaisser les doses d'une insulinothérapie déjà instituée.

Une autre raison de les prescrire ensemble nous paraît également valable : leur potentialisation; associées, les deux drogues voient leur posologie groupée abaissée, chaque produit semblant être activé par l'autre : la synergie fait réduire la dose.

Enfin, notons que pour des raisons entrevues, mais non encore élucidées totalement, certains malades non sulfamidosensibles sont biguanidosensibles et inversement. Il faut, chez eux, associer les produits car ils se potentialisent.

Un protocole de traitement nous semble simple : un épuisement, voire une diminution d'activité d'un produit doit faire essayer celui de l'autre classe; une persistance dans l'échec doit les faire associer. Souvent, le résultat sera positif.

LE DIABIPHAGE
(Pfizer)

L'association sulfamide-biguanide ayant fait ses preuves dans le traitement du diabète sucré, une série de problèmes se trouvent posés : quelles drogues choisir et pourquoi, à quelles doses respectives faut-il s'arrêter, comment rendre la tolérance et les indications les plus larges possibles ?

1) Choix des composants.

Diabinèse et Glucophage sont les seuls produits qui ne sont pas métabolisés dans l'organisme. Ils sont excrétés intacts. Cette propriété permet une évaluation sûre de leurs possibilités d'action. En effet, nul métabolite issu d'une dégradation ne vient perturber leur potentiel pharmacodynamique. Une interférence biochimique est ainsi exclue.

Parmi les sulfamides, le choix du Diabinèse paraît judicieux, au regard de sa durée d'action très prolongée. De plus, nous avons montré l'absence d'effet cumulatif plasmatique. L'équilibre en plateau atteint, le taux est constant.

Enfin, à côté de son innocuité, le Diabinèse à dose égale, est cinq fois plus actif que le tolbutamide. Sa dose utile s'en trouve réduite.

Les travaux de Goodner ont prouvé le caractère quasi physiologique de l'action du Diabinèse dans l'organisme diabétique. En plus de son pouvoir insulino-sécré-

toire (comme tous les sulfamides), il rend aux cellules insulaires la faculté de répondre à l'incitation glucosée.

L'absence d'effet tératogène justifie son emploi dans la constitution du Diabiphage.

Le Glucophage, biguanide le plus utilisé, s'avère être le plus sûr et le plus efficace. Il est de surcroit le mieux toléré par la muqueuse digestive. Ses manifestations d'intolérance sont rares et souvent réversibles. Son emploi est simple.

Enfin, le Glucophage n'agissant que 8-9 heures, le relais est pris par le Diabinèse qui agit bien plus longtemps.

Glucophage et Diabinèse ont en commun des propriétés fibrinolytiques. On en mesure l'intérêt chez les diabétiques dont l'atteinte vasculaire est presque obligatoire à des degrés divers. Pour le Glucophage, cette action est faible. Elle est très importante avec Diabinèse. Fearnley, sur 6 malades, Lombardi et Coll., sur 7 patients, ont éprouvé le produit; comme le premier auteur s'adresse à 6 diabétiques, on peut mettre sur le compte de l'amélioration du diabète les 5 succès enregistrés. Mais Lombardi s'adresse à 7 sujets non diabétiques atteints d'artérite oblitérante des membres inférieurs. 6 d'entre eux furent améliorés (claudication réduite, oscillographie nettement amplifiée). Notons que d'autres travaux (Cotton, Verstraete) limitent un peu cet optimisme, mais ces faits sont néanmoins encourageants cliniquement.

En 1966, Debry, Petit, Laurent ont utilisé les deux produits chez 101 sujets avec des doses de 250 à 500 mg de chlorpropamide pour 1 à 2 g de diméthylbiguanide (rapport de 1 à 4). Diététique et surveillance ont été sévères. 54 malades étaient obèses, 38 de poids normal, 9 maigres. Les résultats ont été bons dans 56 % des cas, moyens dans 15 %. Ces résultats, confirmés par

Planchu sur 50 diabétiques, prouvent la valeur de cette association; ils fixent aussi la proportion à respecter pour l'effet optima.

2) Composition et presentation du Diabiphage.

C'est une association Diabinèse-Glucophage présentée en comprimés se composant de :

— chlorpropamide = 125 mg.

— dimethylbiguanide ou metformine = 500 mg.

Le comprimé comprend trois couches. La première est le chlorpropamide (125 mg). La seconde libère 250 mg de metformine. Les autres 250 mg de metformine sont la troisieme couche. Libérés plus tardivement, la durée d'action est ainsi accrue de cinq heures. Cette présentation réalise une effet retard et compense la durée d'action assez rapide de la metformine. Ainsi, le taux plasmatique en est peu varié au cours du nycthémère, avec une prise quotidienne de deux comprimés.

3) Etude toxicologique.

Elle a été faite sur des rats, des souris et des chiens. La tolérance expérimentale a été appréciée par des tests de toxicité aiguë et chronique.

— *Détermination de la DL 50 :*

Chez la souris, il faut atteindre des doses élevées de l'ordre de 2 500 mg/kg pour voir les premiers sujets mourir.

Le Diabiphage contenant quatre fois plus de metformine que de chlorpropamide, sa toxicité aiguë est pratiquement celle de la metformine utilisée seule.

— *Administration prolongée :*

Chez le rat, on a réalisé une administration pendant des périodes de 90 à 114 jours. 4 lots de 20 rats ont servi de matériel d'étude.

Le premier lot a servi de témoin.

Le second lot a reçu, chaque jour, 30 mg de chlorpropamide et 120 mg/kg de metformine.

Le troisième, les mêmes doses doublées.

Le quatrième, les mêmes doses quadruplées.

Les lots 2 et 3 n'ont subi aucun dommage. Le lot 4 a vu la croissance pondérale des animaux freinée légèrement. Les femelles de ce lot ont ingéré davantage de nourriture.

— *Etude des constantes biologiques et du comportement :*

Sur le plan hématologique, toutes les mesures avant et après Diabiphage sont normales. La FN, l'hématocrite, la teneur en hémoglobine n'ont pas varié. Cependant, dans le quatrième lot, il y a eu légère leucopénie neutrophile et légère lymphocytose.

Les tests hépatiques sont restés normaux ainsi que l'urée sanguine et le ionogramme.

L'examen nécropsique a montré que le poids et l'histochimie des organes étaient sans variation. Enfin, les animaux soumis au Diabiphage n'ont présenté aucun trouble neurologique ou psychique : équilibration, initiative psycho-motrice, curiosité restent normales.

EXPERIMENTATION CLINIQUE

Nous étudierons en détail les expérimentations cliniques faites à Toulouse sous la direction de M. le Professeur Agrégé Y. DENARD dans la Clinique annexe des maladies de la nutrition et du tube digestif de M. le Professeur Ch. DARNAUD (Service de Clinique Médicale Nord - Hôpital de Purpan).

1°) PROTOCOLE D'EXPERIMENTATION.

a) *Choix des malades.*

Les 30 malades étudiés dans cette thèse ont tous été hospitalisés dans le Service. Ils y ont été soumis au Diabiphage dès leur entrée pour la plupart, après une insulinothérapie rendue obligatoire pour certains. Ces sujets sont donc des diabétiques patents, tous hyperglycémiques, beaucoup acétoglycosuriques. Leur glycorégulation est souvent très perturbée, beaucoup plus que chez les malades de consultation en moyenne. Les causes d'hospitalisation sont soit une ou des complications graves, soit un déséquilibre humoral majeur ou persistant.

Malgré la possibilité de traitement (très contreversée) du diabète maigre chez le jeune par la médication orale, notre étude se limite aux diabétiques adultes. L'âge de nos malades est variable : le plus jeune a 39 ans, le plus âgé 88 ans, avec une moyenne de 64 ans. De même pour la durée d'évolution de la maladie : 2 semaines à 34 ans. En général, le traitement a porté sur des sujets à diabète ancien.

Pour ce qui est du type de diabète, nous avons employé le produit évidemment dans le diabète gras qui est l'indication de choix, mais aussi dans le diabète métapléthorique. De même, le diabète maigre primitif des sujets âgés, indication habituelle de l'insulinothérapie, répond parfois à la médication orale; nous en présentons 4 cas.

b) *Posologie et conduite du traitement.*

Chaque malade qui entre dans le service est soumis à un bilan clinique et biologique (hémogramme, tests hépatiques, urée sanguine) et, éventuellement, à d'autres investigations biologiques et paracliniques s'il y a lieu. Si l'insuline n'est pas nécessaire au début, le malade remplace d'emblée ses médications orales antérieures par le Diabiphage. Les doses sont de 1 c/jour (à 12 heures, après le repas), ou 2 c/jour (à 12 et 18 heures, après le repas), ou 3 c/jour (à 8, 12 et 18 heures, après le repas) selon l'intensité du diabète et la sensibilité. Chez deux malades, nous avons dû utiliser 4 c/jour.

Si l'insuline a été nécessaire au début, elle sera progressivement remplacée par le Diabiphage. Nos malades ont tous reçu une ration calorique très stricte, qualitative et quantitative (parfois sans sel) établie par le Service de Diététique. Chaque malade reçoit à sa sortie sa feuille de régime. La ration et les doses du produit seront ajustées lors de chaque consultation ultérieure.

c) *Surveillance clinique et biologique.*

Elle a pu être complète, comprenant deux examens journaliers d'urine à la recherche de glucose et de corps cétoniques, deux glycémies (l'une à jeûn, l'autre postprandiale) deux fois par semaine. La courbe de poids a été tracée. Un bilan hématologique, hépatique et rénal a été fait après Diabiphage. Enfin, les malades sont revus à la consultation.

2°) Buts de l'experimentation.

Nous avons eu pour objectif :

— de tester le Diabiphage dans son action anti-diabétique.

— d'étudier sa tolérance (surtout digestive).

— de rechercher éventuellement un effet secondaire néfaste sur le foie, le rein, le sang.

Cette expérimentation a porté sur des malades atteints des différentes formes de diabète sucré :

- Diabète gras : 17 cas.
- Diabète métapléthorique : 8 cas.
- Diabète maigre : 5 cas.

3°) Observations.

Chaque observation est résumée. Elle comprend : l'âge du malade, la durée d'hospitalisation, les antécédents diabétiques et autres du malade. Ensuite, nous brossons le bilan clinique et biologique à l'entrée dans le Service. Nous décrivons le traitement institué, la réponse de l'organisme, l'évolution du diabète. Nous concluons par une évaluation du résultat thérapeutique obtenu.

OBSERVATIONS

A. — DIABETE GRAS (17 cas) :

— Traités d'emblée 2
— Substitution aux sulfamides ou biguanides . . 13
— Substitution à l'insuline 2

Observation N° 1.

Mme O... Thérèse (78 ans).

Hospitalisée du 28/3 au 12/4/70.

Il s'agit d'un diabète découvert il y a quelques jours. A la suite d'une grippe, il y a 2 semaines, la malade présente asthénie et anorexie, puis polydipsie et polyurie massive. La glycémie recherchée est à 5,80. Elle entre dans le Service. Ses antécédents sont normaux; sauf la naissance d'un enfant pesant 4,5 kg.

A l'entrée :

Glycémie à 5,80 avec Benedict brique, acétone +. La malade pèse 59 kg pour 1,53 m. L'examen des différents appareils est normal, mais on note une H.T.A. à 23/11, une sensibilité profonde abolie, un F.O. avec rétinopathie hypertensive (exsudats dégénératifs maculaires). F.N. et tests hépatiques sont normaux.

Traitement et évolution :

Les 3 premiers jours, il faudra 25, puis 20, puis 10 unités journalières d'insuline ordinaire. Les glycémies sont alors de 2,20, mais le Benedict brique le matin, bleu le soir. On note la première nuit un malaise hypoglycémique. Elle est progressivement mise au Diabiphage (2 c/jour) avec régime à 1 600 cal. Le Benedict est et restera bleu dès le 3e jour, l'acétonurie nulle dès le 2e jour.

Les glycémies sont : 2,46-2,20; 2,00-1,76; 1,66-1,29; 1,00-1,33.

Nous avons pu noter une hyperlipidémie (9,80 g/l) et un BW +. Un cycle glycémique, fait le 11/4, est normal. Après Diabiphage, tests hépatiques et hémogramme restent rigoureusement normaux.

La malade a bien supporté le produit.

Donc, diabète gras de découverte récente dont l'équilibre est vite obtenu après quelques jours.

OBSERVATION N° 2.

M. C... Hubert (52 ans).

Hospitalisé du 12/3 au 19/6/70.

Il s'agit d'un diabète floride longtemps méconnu et souvent compliqué. Le malade fait des infections à répétition (furonculoses notamment). Depuis 1 mois, il a une polyurie, et une infection pulpaire de l'index droit s'est transformée en lynphangite, puis adénite axillaire; enfin, une plaie traînante du pied amène l'examen sanguin qui révèle l'hyperglycémie : le malade est alors adressé au Service.

A l'entrée :

Malade obèse, car 75,5 kg pour 1,66 m. L'examen clinique va montrer le retentissement de l'angioneuropathie. D'abord, il y a baisse bilatérale de l'acuité visuelle (exsudats et hémorragies du stade III à l'examen). Les autres signes fonctionnels consistent en une pollakiurie nocturne (TR normal), et en une dyspnée d'effort. L'auscultation cardiaque révèle éclat et dédoublement de B2. Les pouls périphériques sont très diminués, tandis que les R.O.T. sont abolis. Enfin, il y a une nécrose de la tête du 1er métatarsien à droite.

La glycémie est à 2,40 et le Benedict brique. L'hémogramme montre une éosinophilie et une discrète monocytose : GR 4.800.000, G.B. 4.600 dont PN 55, E 12, B 1, L 20, M 12.

Les tests hépatiques sont normaux, mais le protidogramme abaissé : 55 g/l.

Traitement et évolution :

Le malade est mis sous Diabiphage à raison de 2 c/jour, 1 seul, au bout d'un mois, avec ration à 1.600 cal/jour.

L'acétonurie est toujours nulle, cependant que le Benedict est vert durant 20 jours, bleu ensuite. Voici les chiffres de

glycémie : 2,16-2,40; 2,25-2,76; 1,56-1,75; 1,24-1,33; 0,98-1,39; l'équilibration a été difficile à cause des complications nécrotiques.

Le poids passe de 75,5 à 71 kg.

A la sortie, on note : GR 4.800.000 et GB 4.800 dont PN 65, E 4, B 1, L 25, M 5. Les tests hépatiques restent normaux.

Donc diabète floride répondant bien au produit, malgré les complications. Il n'y a pas eu d'intolérance.

OBSERVATION N° 3.

Mme M... Baptistine (88 ans).

Hospitalisée du 8/10 au 18/11/70.

Malade diabétique depuis 30 ans, assez bien équilibrée par le régime et la médication orale. Le problème principal est posé par l'artérite des M.I., compliquée.

A l'entrée :

Malade modérément obèse dont la glycémie est à 1,79 sans acétone ni sucre dans les urines.

L'examen clinique est riche : l'artérite a provoqué une nécrose du 5e orteil du pied droit. Elle est importante car les pouls sont totalement abolis et l'indice oscillométrique nul des 2 côtés. L'examen neurologique montre une abolition bilatérale des réflexes et de la sensibilité profonde. Par ailleurs, il ne semble pas y avoir de lésion cardiopulmonaire. Le F.O. ne peut être exploré car cataracte bilatérale. L'hémogramme pratiqué est normal : GR 4.500.000, GB 5.700 et formule normale. L'urée sanguine est à 0,60. Les tests hépatiques sont normaux.

Traitement et évolution :

Le problème majeur est l'artérite. La nécrose sera traitée chirurgicalement. Sous l'effet d'un régime à 1.600 cal. et d'un comprimé seulement de Diabiphage, le diabète sera très bien équilibré, le Benedict restant bleu, l'acétonurie toujours nulle. Les glycémies, par contre, présentent quelques pics : 0,50-0,92; 1,05-2,38; 1,07-2,56; 0,84-2,02; 1,58-1,58; 1,10-1,76; Hémogramme, urée sanguine et tests hépatiques restent sans changement.

Donc excellent résultat, mais biologique seulement.

OBSERVATION N° 4.

Mme M... Gabrielle (68 ans).

Hospitalisée du 22/6 au 16/7/70.

Il s'agit d'une malade obèse depuis sa jeunesse, atteinte d'H.T.A. depuis plusieurs années. Le diabète a été découvert en 1954 par la triade polyurie, polyphagie, polydipsie. Elle ne suit aucun régime et prend 2 Glucidoral par jour : le diabète en est relativement contrôlé. Elle entre dans le Service pour réduire l'obésité, ce qui, à plusieurs reprises, a amélioré diabète et H.T.A. Cette obésité est familiale (mère et fille). La malade souffre aussi d'artérite des M.I. depuis 15 ans (traitée par Praxilène).

A l'entrée :

Malade obèse avec 82 kg pour 1,64 m. A l'examen clinique, on note des pouls périphériques mal perçus tandis que l'indice oscillométrique est nul aux deux jambes. Les réflexes ostéo-tendineux sont abolis de façon bilatérale; d'ailleurs, la malade se plaint de dysesthésie et lourdeur des M.I. L'E.C.G. montre la surcharge gauche, conséquence de l'H.T.A. (actuellement bien contrôlée par Decaserpyl : 13/9).

L'hémogramme montre une anémie avec hématocrite à 36 %, G.R. 3.750.000 et V.G. à 0,89.

Voici la formule blanche : G.B. 7.400 dont P.N. 52, E. 1, L. 45, M. 2. La glycémie à l'entrée est de 2,21 sans acétonurie ni glycosurie; les tests hépatiques et l'urée sont normaux. Cependant, il y a hypercholestérolémie (4,30 g).

Traitement et évolution :

Le R.S.S. à 1.200 cal/jour la fait passer de 82 à 76 kg, tandis que 1 c/jour de Diabiphage améliore le diabète : glycémies à 2,21-2,33; 2,01-1,61; 1,74-2,15; 1,58-1,57; le Benedict sera toujours bleu et l'acétonurie nulle.

Après Diabiphage, les hématies remontent à 4.500.000 et la V.G. à 0,94. La formule blanche est normale ainsi que tous les tests hépatiques. La tolérance a été bonne.

Donc, diabète gras très dépendant de l'obésité; sa réduction et 1 c/jour du produit permettent un bon contrôle.

Observation N° 5.

Mme H... Maria (73 ans).

Hospitalisée du 17/12/70 au 8/1/71.

Le diabète, diagnostiqué il y a 15 ans chez cette obèse, a été traité par médication orale (Glucophage, Daonil) et régime mal suivi. La malade présente une H.T.A. qui a débuté avec le diabète, une artérite, un Kimmelstiehl-Wilson à son début. Elle entre pour équilibrer son diabète.

A l'entrée :

La malade pèse 69 kg pour 1,55 m. Elle présente une asthénie et déclare avoir maigri.

La glycémie est à 3 g/l, le Benedict brique mais sans acétonurie.

La T.A. est de 20/11, et on note une dyspnée d'effort. Les bruits cardiaques sont assourdis mais normaux. Les R.O.T. sont diminués et les pouls périphériques abolis. Le F.O. montre une sclérose maculaire bilatérale. Le bilan rénal, avec Addis perturbé et clearance à la créatinine à 63,5 ml/' confirme l'atteinte intersticielle du rein.

Bilan sanguin : G.R. 4.500.000, G.B. 6.000, P.N. 68, B 1, L 26, M 5.

Traitement et évolution :

Régime à 1.400 cal. et Diabiphage 2 c/j. Le Benedict, très instable la 1re semaine, souvent brique, deviendra vert ensuite. Jamais d'acétonurie. Glycémies : 2,98-2,64; 1,69-2,05; 1,38-1,90; 1,12-1,78; 1,18-1,85; 1,18-1,58.

L'H.T.A. répond bien au R.S.S. et à la médication hypotensive. Le Diabiphage est bien supporté. Les bilans hépatiques et sanguins restent normaux. Par contre, le bilan rénal reste très perturbé.

Donc diabète gras compliqué. Le produit normalise la glycémie. Mais l'atteinte rénale est peut-être responsable de la glycosurie persistante.

OBSERVATION N° 6.

Mme F.... Angèle (68 ans).

Hospitalisée du 2/9 au 17/10/70.

Malade déjà hospitalisée il y a 2 ans. Elle suit mal son régime et a donc regrossi.

Le diabète date de 16 ans, toujours traité per os; il est actuellement complique sur le plan cardio-vasculaire. Elle entre dans le Service pour équilibration et surtout pour l'atteinte coronarienne.

A l'entrée :

La malade pèse 76 kg pour 1,65 m. La glycémie est à 2,80, le Benedict brique, sans acétonurie. Elle présente une H.T.A. systolo-diastolique : 24/12. Et, en plus, une coronarite avec crises d'angor fréquentes et hyperalgiques. L'E.C.G. montre T négatif en D 1, VL, V 1 à V 6. Il y a une insuffisance cardiaque secondaire responsable d'une dyspnée d'effort. Le reste de l'examen est normal avec, cependant, des R.O.T. fauchés et des pouls pédieux abolis. Enfin, le F.O. est au stade III.

Biologiquement, il y a leucopénie et anémie : G.R. 3.750.000, G.B. 3.800 dont P.N. 56, L 36, M 8. Le bilan rénal est normal, les tests hépatiques de même.

Traitement et évolution :

Le diabète est traité par Diabiphage à raison de 3 c/jour et régime à 1.200 cal. sans sel. Le Benedict sera souvent brique le matin durant 15 jours. Il restera bleu ou vert ensuite. L'acetonurie apparaitra 3 fois, isolee et fugace. Chiffres de glycemie : 2,80-3,40; 3,34; 2,78-2,27; 2,46-1,33; 2,12-1,32; 1,65-1,98.

Sous Digoxine, Cordarone, Aldomet et Hydergine, l'H.T.A. s'améliore (17/9) et les signes de l'insuffisance cardiaque disparaissent. La malade supporte parfaitement le produit. Les bilans biologiques posterieurs sont normaux, anemie et leucopenie sont corrigées.

Donc, malade avec atteinte cardio-vasculaire majeure. Réagit assez bien au traitement, mais la glycemie est souvent supérieure à 2 g/l.

Observation N° 7.

M. B... Antoine (53 ans).

Hospitalisé du 22/5 au 19/6/70.

Il s'agit d'un malade obèse (86,7 kg pour 1,58 m) dont la découverte du diabète remonte à 6 mois à l'occasion d'une décompensation cardiaque au décours d'un épisode grippal. Le malade est mis sous Glucidoral + Diabinèse, mais ne tolère pas cette médication : épigastralgies et nausées. Il entre dans le Service pour changer de produit et pour équilibrer son diabète par ailleurs très instable.

A l'entrée :

La glycémie est élevée : 3,72 g/l avec un Benedict brique, sans acétonurie.

L'examen clinique montre que cœur et vaisseaux sont atteints : galop présystolique, tachycardie à 102/'. Les pouls périphériques sont mal perçus et le malade se plaint de lourdeur dans les jambes. Le F.O. présente une rétinopathie stade II. Enfin, on note une balanite moniliasique. Les autres systèmes sont indemnes avec cependant atteinte de la sensibilité profonde et R.O.T. abolis. Un gros foie douloureux semble dépendre de l'insuffisance cardiaque car les tests hépatiques sont normaux : M. Lagan 1 u, Gros 1,7 ml, Hanger négatif. Il y a hyperlipidémie à 11 g/l.

F.N. : G.R. 5.400.000, G.B. 7.400 et répartition normale.

Traitement et évolution :

Le malade est mis au régime à 1.600 cal. et 3 comprimés de Diabiphage, ramenés à 2/jour. Il continue à ressentir des douleurs en barre; on peut les rattacher, après radiographie, a des altérations vertébrales corporéales avec gros ostéophytes.

Par ailleurs, le diabète est équilibré, mais lentement : 3,72; 3,00; 2,45; 2,06; 1,54; 0,98 à la sortie. Cependant, le Benedict très instable est souvent brique, ce qui dénote des pics d'hyperglycémie fréquents, surtout nocturnes. Balanite et insuffisance cardiaque répondent bien au traitement.

Le malade maigrit de 8 kg, et les tests hépatiques, après Diabiphage, restent normaux, ainsi que l'hémogramme et le protidogramme.

Donc ,diabète gras tardivement traité, avec déjà altération athéroscléreuse importante. Le résultat obtenu est moyen, la glycosurie étant itérative.

Observation N° 8.

M. D... Jérôme (73 ans).

Hospitalisé du 7/8 au 9/9/70.

Diabète floride ancien mal équilibré par Daonil, car régime non suivi. Ce malade présente des atteintes dégénératives polymorphes, une H.T.A. modérée.

A l'entrée :

L'atteinte neurologique est importante à type de multinévrite. On remarque particulièrement l'atteinte du cubital droit avec un syndrome moteur sensitif et trophique. Il y a des dysesthésies aux M.I., l'équilibre est instable et on note une hypermétrie. Les deux pieds sont atteints de maux perforants plantaires. Enfin, l'appareil cardio-vasculaire présente à l'examen des bruits assourdis, une abolition des pouls périphériques. Le F.O. est au stade II/III, mais la vision est encore bonne.

Glycémie d'entrée : 3,88 g/l et Benedict jaune. On fait un hémogramme : G.R. 5.300.000, G.B. 7.800 avec P.N. 62, E 1, B 1, L 23, M 13. Les tests hépatiques sont normaux sauf celui de Gros à 2,4 ml et L.D.H. à 260. En plus, hyperlipémie à 10,5 g.

Traitement et évolution :

Le régime est ramené à 1.600 cal. sans sel strict associé à 3 c/jour de Diabiphage. Tolérance et réponses sont bonnes, les glycémies étant successivement : 2,77-2,38; 1,71-2,26; 1,76; 1,51-1,84; 1,30-1,20; l'acétonurie est toujours nulle. Le Benedict est jaune 15 jours et bleu ensuite. L'hémogramme après Diabiphage donne : G.R. 4.900.000, G.B. 6.200 et répartition normale. Les tests hépatiques redeviennent normaux sauf L.D.H. (240). Nous pensons que cela est d'origine cardiaque, le malade ayant présenté un syndrome douloureux précordial non étiqueté (E.C.G. normal).

Donc, diabète gras ayant moyennement réagi au traitement. La glycosurie, modérée, a longtemps persisté.

OBSERVATION N° 9.

M. P... Germain (65 ans).

Hospitalisé du 27 /6 au 8/7/70.

Ce malade pléthorique présente un diabète vieux de 10 ans bien équilibré par Glyconormal 2 c/j. et un régime assez bien suivi. Mais cet équilibre est rompu par un état fébrile accompagné de diarrhée (4 à 7 selles/jour). Il entre pour ces deux raisons dans le Service.

A l'entrée :

Le malade se plaint de cette fièvre incessante accompagnée de douleurs épi et hypogastriques avec selles nombreuses et diarrheïques. L'amaigrissement a été de 4 kg en deux mois.

L'examen clinique montre l'intégrité de tous les appareils avec cependant des râles bronchiques bilatéraux des bases. Le malade pèse 83,7 kg pour 1,61 m.

La biologie, à l'entrée, montre une F.N .normale : G.R. 4.300.000, G.B. 6.800 dont P.N. 52, E 2, L 42 et M 4. Les tests hépatiques sont normaux ainsi que l'urée sanguine. La V.S. est élevée (45 et 80) ainsi que la fièvre (39°).

Traitement et évolution :

Un régime à 1.600 cal. avec Diabiphage 1 c/jour suffisent à équilibrer le diabète.

Glycémies : 1,69; 1,80; 1,20; Benedict vert 2 jours puis bleu. Acétone toujours négatif.

Le diagnostic de cet état fébrile est difficile. Toutes les investigations se révèlent négatives, y compris les séro Malte et Typhoïde. Cependant, l'étude des crachats permet de signer l'atteinte basale des deux poumons : staphylocoque. Le traitement antibiotique approprié guérit le malade.

Donc, diabète gras classique déséquilibré par un épisode infectieux chez un homme par ailleurs sain. Diabiphage mal supporté au début (nausées très désagréables), bien par la suite.

Observation N° 10.

M. B... Léopold (70 ans).

Hospitalisé du 4/6 au 18/6/70.

Malade obèse modéré présentant un diabète vieux de 10 ans traité jusqu'alors par Diabinèse + Glucophage et bien équilibré. Une sigmoïdite diverticulaire le déséquilibre. Il entre dans le Service pour ces deux raisons.

A l'entrée :

Il pèse 64 kg pour 1,62 m. La glycémie est à 1,60 sans cétoglycosurie. L'examen réveille la douleur à la palpation de l'hypogastre. Les bruits du cœur sont assourdis mais normaux On note des douleurs à la palpation des S.C.M. L'hémogramme et les tests hépatiques sont normaux : G.R. 5.400.000, G.B. 6.800 dont P.N. 58, E 2, L 34, M 6. Hanger négatif, Mac Lagan 1, 8 u, Gros 2 ml. Compte d'Addis et urée sanguine sont normaux .

Traitement et évolution :

Malade soumis au régime à 1.600 cal. et Diabiphage 2 c/jour. Le malade supporte parfaitement le produit qui agit vite. Glycémies : 1,55-1,28; 1,03-1,44; le Benedict est toujours bleu et jamais d'acétone dans les urines.

La radiologie permet de diagnostiquer une petite hernie hiatale de glissement intermittente et une sigmoïdite diverticulaire associée à une colite spasmodique. Le traitement symptomatique amène une amélioration rapide. Le bilan biologique après traitement montre une F.N. rigoureusement identique. De même pour les tests hépatiques, avec cependant L.D.H. à 260 u.

Donc, très bon résultat prévu, car diabète précédemment équilibré par les deux constituants du Diabiphage.

Observation N° 11.

M. B... Henri (63 ans).

Hospitalisé du 21/8 au 9/9/70.

Diabète gras connu et traité depuis 7 ans par Glucidoral. Le malade est hospitalisé pour fébricule avec subictère. Il refuse le traitement chirurgical de ses calculs cholédociens

(cholécystectomie il y a 6 ans). Il présente en outre depuis plusieurs années un prostatisme ,une coronarite, une artérite distale, une H.T.A.

A l'entrée :

Le diabète est déséquilibré par l'atteinte cholangique : glycémie = 2,64 g/l avec acétonurie et glycosurie .A l'examen clinique, l'ictère est patent avec nausées et douleur hypochondriale. La coronarite est objectivée par une onde T inversée en V 4, V 5, V 6. Les pouls périphériques sont abolis. Les R.O.T. et la sensibilité profonde de même. La T.A. est à 22/11.

La biologie montre le syndrome rétentionnel avec bilirubine 40 mg/l, phosphatases alcalines 260 u. i, L.D.H. 380, G.O.T. 300, Hanger ++, Gros 1,8 ml, Mac Lagan 1 u. L'hémogramme donne : G.R. 5.550.000, G.B. 8.400, P.N. 69, E 1, L 24 M 6.

Traitement et évolution :

Le malade est mis sous coronarodilatateurs, hypotenseur, antibiotique (chloramphenicol), antispasmodique. Fièvre et douleurs diminuent peu à peu. Il reçoit pour son diabète un R.S.S. à 1.400 cal. et 1 comprimé puis 2 de Diabiphage par jour, très bien supportés. Le Benedict reste néanmoins brique une semaine, bleu ensuite. L'acétone, + le premier jour, sera — ensuite. Les glycémies : 2,60-3,28; 2,26-2,18; 1,30-1,44; 1,03-0,96; Un cycle glycémique fait après traitement est paradiabétique.

L'hémogramme est alors : G.R. 4.500.000, G.B. 6.600 et formule normale. Les tests hépatiques sont subnormaux.

Donc, diabète gras déséquilibré par une infection importante. Le malade refusant l'intervention, son diabète équilibré par Diabiphage sera à nouveau certainement perturbé.

Observation N° 12.

M. B... Joseph (78 ans).

Hospitalisé du 2/10 au 26/10/70.

Ce malade présente une obésité qui atteint 90 kg. Son diabète a été découvert voici 2 ans au décours d'une asthénie prononcée. On note alors hyperglycémie et glycosurie. Malgré un traitement avec Diabinèse 3 c/j, le diabète reste déséquilibré, et le malade nous est alors adressé. De plus, il est apparu dernièrement une lésion nécrotique sous-unguéale au gros orteil du pied droit.

A l'entrée :

Malade pesant 77 kg pour 1,63 m. Il se plaint de dyspnée d'effort. L'auscultation permet d'entendre un souffle systolique de pointe et des râles bronchiques dans les deux bases pulmonaires. Cependant, l'E.C.G. est tout à fait normal. L'examen neurologique note l'abolition totale des R.O.T. et de la sensibilité profonde. Enfin, le malade se plaint de pollakiurie et le T.R. confirme l'adénome prostatique. Les pouls périphériques ne sont pas perçus.

L'émogramme fait à l'entrée montre : G.R. 5.000.000, G.B. 5.400, avec une répartition normale. Les tests hépatiques sont normaux : Mac Lagan 1 u, Gros 1,6 ml, Hanger —. Le lipidogramme est normal.

Traitement et évolution :

Pour son diabète, le malade reçoit Diabiphage 2 c/jour pendant 2 semaines, puis 1 seul quotidien avec régime à 1.600 cal. En plus, il reçoit une polyvitaminothérapie B et un vasodilatateur. Le malade supporte parfaitement le produit et le Benedict sera toujours bleu, l'acétonurie nulle. Glycémies : 1,20; 1,04-1,10; 0,70-1,32; 1,00-1,22; 0,96-1,20.

Donc, résultat excellent obtenu avec la dose de 1 c/jour.

OBSERVATION N° 13.

Mme M... Paulette (39 ans).

Hospitalisée du 3/9 au 19/9/70.

Diabète reconnu il y a 8 ans par les signes classiques : amaigrissement, polyurie, polydipsie. Traitée depuis par de faibles doses d'antidiabétiques oraux. N'a jamais reçu d'insuline. A toujours été obèse car suit mal son régime. Entre dans le Service pour équilibration.

A l'entrée :

Malade obèse : 76 kg pour 1,68 m. L'examen clinique est normal. Il n'y a pas d'atteinte vasculaire et le F.O. est normal.

La glycémie est à 2,84, la glycosurie à 20 g sans acétone. Le bilan biologique d'entrée est aussi normal avec : G.R. 5.100.000, G.B. 5.600, dont P.N. 56, E 3, L 37, M 4.

Les tests hépatiques sont normaux ainsi que l'urée sanguine.

Traitement et évolution :

La malade est mise au Diabiphage à raison de 2 c/jour, et surtout à un régime à 1.400 puis 1.200 cal./jour.

La malade supporte bien le traitement et on ne note aucune manifestation d'intolérance. L'acétonurie a été nulle tout le temps ainsi que la glycosurie. Les glycémies sont : 2,12-1,69; 1,04-1,06; 0,90-0,90. La malade pèse alors 71 kg.

Le bilan biologique de sortie a été fait : G.R. 5.000.000, G.B. 6.000 avec répartition normale. Les tests hépatiques restent également normaux.

Il s'agit donc d'un diabète gras chez une femme jeune, très sensible au traitement oral dès que la diététique est rigoureuse.

OBSERVATION N° 14.

Mme V... Anna (64 ans).

Hospitalisée du 24/8 au 14/9/70.

Malade pléthorique dont le diabète, vieux de 5 ans, est traité de façon anarchique avec des produits oraux souvent changés, et un régime très mal suivi. Le diabète a déjà entraîné des complications et la malade entre dans le Service en coma diabétique.

A l'entrée :

Une glycémie à 6,18, une glycosurie à 50 gr avec acétone + confirment la gravité du coma. Il y a déshydratation modérée. La malade est immédiatement insulinée (40 unités ordinaires le premier jour) et elle sort vite du coma. L'examen fait ensuite permet de noter une fièvre à 38° due à une infection urinaire (leucocyturie massive). Les M.I. présentent une artérite surtout distale (pouls tibiaux abolis), et une atteinte coronaire (onde T négativée en précordiales gauches). L'acuité visuelle est très diminuée (F.O. stade III). Enfin, on note une polynévrite aréflectique et algique avec abolition de la sensibilité profonde.

La biologie montre que la F.N. est normale, mais on trouve L.D.H. = 1.040, G.O.T. = 1.150.

Traitement et évolution :

Le régime est institué à 1.600 cal. sans sel et le Diabiphage à 2 c/jour. L'équilibre glycémique est vite obtenu : 2,00-3,44; 1,65-1,63; 1,08-0,64; 1,17-1,30; 1,20-0,81; cependant que le Benedict brique 8 jours devient ensuite uniformément bleu. Acétone toujours négatif.

Le produit est parfaitement supporté. Le bilan sanguin est normal : G.R. 4.300.000, G.B. 6.200 dont P.N. 63, E 1, B 1, L 24, M 11.

Le bilan hépatique reste perturbé. L'urée qui était à 0,40 revient à 0,30.

Donc, diabète pléthorique typique déséquilibré par un traitement anarchique et une infection vite jugulée. Diabiphage et régime strict stabilisent la glycémie.

OBSERVATION N° 15.

Mme B... Catherine (63 ans).

Hospitalisée du 19/7 au 1/8/70.

Il s'agit d'un diabète ancien toujours traité oralement chez une malade en surcharge pondérale. Il se décompense à la suite d'un état diarrheïque fébrile qui dure. La malade, déshydratée, entre alors dans le Service.

A l'entrée :

La glycémie est à 2,26, le Benedict jaune, il n'y a pas d'acétonurie. L'approche clinique montre d'emblée la déshydratation moyenne avec pli cutané, oligurie, soif, muqueuses sèches, hyperthermie. Les différents appareils sont normaux. Cependant, on note une lissencéphalie majeure.

Les tests hépatiques sont normaux; le ionogramme est très perturbé : Na = 194 meq, K = 9,5 meq. L'hématocrite est élevé, mais la F.N. normale.

Traitement et évolution :

La fièvre baisse sans traitement. Les radiographies coliques ne montrent rien. Le séro Eberth est négatif. On pense à une banale intoxication alimentaire. La malade reçoit un régime à 1.600 cal. et Diabiphage 1 c/jour. Elle est massivement réhydra-

tée. Le Benedict reste jaune une semaine, puis bleu. Pas d'acétonurie. Les glycémies seront : 2,40; 2,21; 2,24; 2,54; après la première semaine, inférieures à 1,50 g/l. Le bilan hépatique reste normal après Diabiphage. La F.N. donne les chiffres suivants : G.R. 4.300.000, G.B. 8.600, dont P.N. 57, E 2, B 1, L 36, M 4.

La malade supporte bien le traitement.

Donc, diabète gras déséquilibré par une infection intercurrente avec déshydratation. Réaction excellente au produit.

OBSERVATION N° 16.

Mme L... Georgette (62 ans).

Hospitalisée du 20/5 au 3/6/70.

Il s'agit d'une diabétique dont la maladie, découverte il y a 22 ans, a toujours été traitée par l'insuline et le régime hypoglucidique et hypocalorique, car malade obèse (63 kg pour 1,47 m). Elle entre dans le Service pour équilibrer son diabète car glycosuries et épisodes hypoglycémiques sont fréquents. Notons que la mère et la fille sont diabétiques également.

Traitement et évolution :

La glycémie est à 2,32 et le Benedict brique, l'acétonurie nulle.

L'examen clinique montre l'atteinte nerveuse avec les R.O.T. et la sensibilité profonde abolis. L'équilibre de la malade est précaire, instable, mais il n'y a pas de signe de Romberg; la malade se plaint de crampes et d'indigestion, mais l'examen abdominal ne révèle rien. Le sytème vasculaire est atteint profondément : les pouls périphériques abolis, l'indice au Pachon nul des deux côtés; il y a des dysesthésies douloureuses aux deux jambes. Enfin, le F.O., stade IV, ne permet qu'une vision partielle. Cette malade présente souvent des infections de la sphère O.R.L. : une sinusite est notée, apyrétique.

Le bilan biologique est le suivant : G.R. 4.700.000, G.B. 5.400. Le bilan rénal montre des clearances normales et une urée à 0,40. Enfin, le Mac Lagan = 1,5 u, le Gros = 2,2 ml, le Hanger est —.

Traitement et évolution :

On poursuit l'insulinothérapie durant une semaine à raison de 10 uMN/jour. Ensuite, relais est pris par le Diabiphage 2 c/jour + régime à 1.200 cal. Constipation et crampes persistent durant le traitement. Le diabète s'équilibre peu à peu, le

Benedict devenant jaune puis bleu, sans jamais d'acétonurie. Les glycémies seront : 2,23-2,52; 1,79-2,28; 1,12-1,41; bilan après Diabiphage : G.R. 4.500.000, G.B. 3.200 avec P.N. 60, E 1, L 34, M 5; cette leucopénie est inexpliquée. Les tests hépatiques donnent : Mac Lagan 1 u, Gros 1,7 ml, Hanger —.

Donc, diabète gras certainement traité trop tôt par l'insuline. Le Diabiphage associé au régime permet un bon équilibre.

OBSERVATION N° 17.

Mme M... Henriette (69 ans).

Hospitalisée du 15/9 au 13/10/70.

Malade atteinte de diabète gras ancien (20 ans) toujours traité par l'insuline. Dernièrement, 60 u/j n'arrivaient pas à l'équilibrer. Le retentissement est déjà important. Elle présente une H.T.A.

A l'entrée :

La malade pèse 66 kg pour 1,65 m. La glycémie est à 6,10 g/l, le Benedict brique et l'acétone ++++.

L'examen clinique note une T.A. à 19/12. Les pouls périphériques sont mal perçus. Les R.O.T. sont absents ainsi que la sensibilité profonde. Le F.O. est au stade II. Le bilan rénal confirme une vieille néphrite : leucocyturie massive, clearance à la créatinine à 44,4 ml/', proteinurie à 0,10 g/l. Elle présente une arthrose douloureuse des mains. Bilan sanguin : G.R. 4.300.000, G.B. 5.000 dont P.N. 57, E 1, L 37, M 5.

La V.S. est élevée. Le bilan hépatique est normal.

Traitement et évolution :

La malade est mise à l'insuline MN 30 u/j + 2 comprimés de Diabiphage, avec régime à 1.000 cal. sans sel strict. Il y a une acétonurie + tous les 3/4 jours. Le Benedict, brique le matin, est vert le soir. Valeur des glycémies : 1,00-1,45; 5,56-2,68; 5,40-3,74; 0,98-1,10; 2,24-4,44; 4,54-3,68; 2,30-3,32.

La leucocyturie persiste malgré le traitement (8.100 L à l'Addis). Les bilans sanguins et hépatiques restent normaux. La malade supporte bien le produit.

Revue en consultation, cette malade, soumise de nouveau à l'insuline seule + régime, n'équilibre que mal son diabète. Cependant, il n'y a plus de cétoglycosurie.

Donc, diabète gras ancien, traité sans résultat par Diabiphage, mal équilibré par l'insuline. La persistance de l'infection rénale semble en cause.

B. — DIABETE METAPLETHORIQUE (8 cas) :

— Traités d'emblée 1
— Substitution aux sulfamides 5
— Substitution à l'insuline 2

Observation N° 18.

Mme C... Mathilde (58 ans).

Hospitalisée du 27/3 au 10/4/70.

Cette malade révèle son diabète de façon brutale par un coma hyperosmolaire. Il s'agit d'une ancienne obèse (86 kg) qui ne présente aucun antécédent pathologique marquant. Depuis 3 semaines, elle a présenté un amaigrissement et une soif intenses malgré sa suralimentation. Une candidose buccale vient aggraver le tableau. Mme C... est admise au Bloc d'Urgence en sub coma, totalement obnubilée. La glycosurie est massive avec 100 g/l. La glycémie est à 9,5 g/l, le Benedict brique et l'acétone ++. On note une déshydratation massive et globale avec pli cutané, oligurie, hyperthermie, urée sanguine = 1,40, R.A. = 20,7 vol., K = 3,2 meq, hématocrite = 54. La malade est réhydratée et insulinée (40 u. ordinaires). Tous les signes s'amendent et la malade est adressée au Service.

A l'entrée :

La glycémie est à 1,96, le Benedict bleu, l'acétone —. La malade pèse 74 kg pour 1,53 m.

Le diabète ne semble pas avoir retenti sur l'organisme car la clinique ne révèle rien. Les examens neurologiques et du F.O. ne montrent rien. Seule, la T.A. est élevée : 16/10.

Traitement et évolution :

La malade reçoit 45 u d'insuline MN durant 8 jours et les glycémies passent de 9,36 (B.U.M.) à 8,00; 7,92; 5,28; 2,72; 1,96; 4,12; 2,48; 1,78, 1,20; le régime est de 1.600 cal. L'hémogramme montre : G.R. 5.300.000, G.B. 14.400 avec polynucléose. Une hémoculture pratiquée est négative. Après une semaine, relais est pris par le Diabiphage (2/c jour) et régime ramené à 1.400 cal. Les glycémies restent stables autour de 1 g/l.

La malade est revue en consultation : la glycémie est à 1,10, les urines normales. L'état général est bon ainsi que la tolérance au produit.

Les G.R. sont revenus à 4.700.000, les G.B. à 6.600 dont P.N. 56, E 1, L 34, M 8. Ionogramme et tests hépatiques sont normaux.

En résumé, coma inaugural d'un diabète chez une malade ancienne obèse. Le non retentissement de la maladie sur l'économie laisse augurer d'un bon avenir.

Observation N° 19.

M. R... Albert (53 ans).

Hospitalisé du 15/5 au 26/5/70.

Ce malade, sans hérédité diabétique, a présenté, il y a un an, un amaigrissement de 6 kg avec polyurie ,polydipsie et polyphagie. Un examen d'urine révèle une glycosurie à 68 g et une glycémie à 2,40 g/l. M. L..., qui a toujours été en bonne santé, a présenté une surcharge pondérale modérée (10 à 20 %). Traité depuis par les sulfamides, mais mal équilibré.

A l'entrée :

Glycémie à 2,10 et Benedict jaune, sans acétonurie. Le malade ne présente aucun signe fonctionnel et l'examen de tous les appareils reste négatif, de même que l'étude du F.O. Il pèse 64 kg pour 1,63 m. Les fonctions hépatiques et rénales sont normales, mais le Gros limite à 2,4 ml. La F.N. est normale avec G.R. 5.400.000, G.B. 5.400.

Traitement et évolution :

Le malade est mis à un régime de 2.800 cal. et au Diabiphage 2 c/jour. L'équilibre est vite obtenu ainsi que le montrent les glycémies à 1,97; 2,15; 1,86; 1,06; 1,06; le Benedict est bleu et il n'y a pas d'acétonurie. Un cycle glycémique, fait après une semaine, est normal. Les tests hépatiques, l'hémogramme, l'urée sanguine demeurent normaux; le tests de Gros revient à 1,2 ml.

La tolérance est parfaite et l'état clinique reste excellent.

Donc, sujet atteint de diabète difficile à classer en gras ou métapléthorique, car la surcharge pondérale a été faible et l'est toujours. Le résultat thérapeutique est très bon.

OBSERVATION N° 20.

M. A... Angely (68 ans).

Hospitalisé du 19/6 au 27/7/70.

M. A... est diabétique connu depuis 10 ans avec retentissement très important de sa maladie. Il a déjà été traité sans succès par Insoral et Daonil. Il ne supporte pas le Glucidoral et présente une gastrite médicamenteuse. Le malade a été obèse, mais ne l'est plus (62 kg pour 1,58 m). La longue évolution du diabète a entraîné une artérite des M.I. ayant nécessité une sympathectomie droite (en 1968), puis une greffe fémorale. M. A... est sous placébo Palfium qui calme ses angoisses. Le Tromexane est prescrit à cause de la greffe.

A l'entrée :

L'examen clinique objective l'artérite des M.I. et l'atteinte rétinienne (F.O. stade II). Le malade présente une hématurie. Une U.I.V., faite plus tard, ne montre aucune lésion (hémorragie rattachée à l'anticoagulant). La glycémie est peu élevée (1,49) car le malade n'entre que pour bilan rénal, et pour trouver un produit non toxique pour sa muqueuse gastrique. L'hématurie amène une anémie avec G.R. 3.550.000, G.B. 8.000. Les tests hépatiques ne sont pas perturbés. L'urée sanguine est à 0,60.

Traitement et évolution :

Le malade est mis sous Diabiphage 3 c/jour avec régime à 1.600 cal. La glycémie est bien contrôlée avec des chiffres de : 1,49-1,57; 0,90-1,68; 1,12-1,44; 1,40-1,45; pas d'acétonurie et Benedict toujours bleu. Cependant, l'atteinte rénale est patente : clearance à la créatinine perturbée et infections à répétition donnant une leucocyturie massive.

Les contrôles hépatiques et sanguins montrent la non toxicité du produit sur le foie, mais l'anémie normochrome persiste (G.R. 3.650.000 et V.G. 1). Le Tromexane est suspendu sous surveillance stricte. L'hématurie ne récidive pas.

En résumé, diabète métapléthorique, donc ancien, chez un malade diminué par un retentissement vasculaire important et diffus. L'équilibre est vite obtenu par Diabiphage, par ailleurs bien toléré.

OBSERVATION N° 21.

Mme M... Rosalie (63 ans).

Hospitalisée du 20/11 au 9/12/70.

Diabète métapléthorique type : la malade passe de 80 à 58 kg de 1965 à 1970.

Les antécédents retrouvent un asthme (1932) compliqué d'emphysème et de bronchites hivernales à répétition. Une douleur épigastrique dure depuis plusieurs années; elle cède au bismuth. Le diabète, vieux de 3 ans, a été révélé par la triade classique fonctionnelle; traité depuis par sulfamides. Elle entre dans le Service pour le rééquilibrer.

A l'entrée :

Glycémie = 2,70, acétone —, Benedict vert.

L'examen des poumons montre une composante asthmatique modérée avec foyer basal bronchitique. L'examen neurologique permet de noter un Parkinson modéré avec roue dentée et tremblement. L'auscultation cardiaque reconnaît un souffle systolique de pointe, d'intensité 2/6, sans irradiation. Il n'y a pas de signes fonctionnels et l'E.C.G. est normal. Les R.O.T. et les pouls périphériques sont abolis. L'indice oscillométrique est abaissé des deux côtés. Le F.O. présente des exsudats modérés.

La F.N. est normale : G.R. 4.200.000, G.B. 4.400, ainsi que les bilans rénal et hépatique.

Traitement et évolution :

Régime à 1.800 cal. et Diabiphage 3 c/jour constituent le traitement. L'acétonurie sera toujours nulle, le Benedict, souvent brique les 10 premiers jours, sera bleu ensuite.

Glycémies : 2,64-2,76; 2,44-2,06; 1,66-2,16; 1,45-1,58; 1,10.

La malade passe de 57 à 59 kg en 15 jours. Elle supporte bien le produit.

Les bilans biologiques après traitement restent normaux.

Il s'agit donc d'un diabète qui ne répond au produit qu'après 15 jours. Et il a fallu au début 3 jours d'insulinothérapie (20 u/jour).

Observation N° 22.

M. C... Gérard (60 ans).

Hospitalisé du 21/12/70 au 8/1/71.

Ce malade présente un diabète vieux de 15 ans, qui a été révélé par les signes fonctionnels trilogiques, à la suite d'une intense émotion (mort d'un enfant). Il s'agit d'un ancien obèse, éthylique. Le traitement a toujours été oral et pratiquement tous les produits ont été essayés; mais l'indiscipline du malade et la non observance du régime le décompensent souvent. Il n'y a pas d'antécédent pathologique notable.

A l'entrée :

Glycémie = 3,30 g/l, Benedict brique, acétone +++. Il pèse 63,5 kg pour 1,65 m.

Le malade se plaint, et ce depuis plusieurs jours, de douleurs épigastriques et de précordialgies. La palpation abdominale réveille les douleurs, mais rien de plus, et toutes les investigations radiologiques sont normales. Par contre ,l'E.C.G. montre la souffrance des coronaires en D 3 et VF. Les pouls sont normaux, mais l'indice abaissé. L'examen neurologique est normal.

Résultats biologiques : urée 0,62, G.R. 4.700.000, G.B. 4.300 avec P.N. 61, E 2, L 32, M 5. Hanger —, Mac Lagan 1 u, Gros 2,3 ml. Le protidogramme est normal.

Traitement et évolution :

Les antispasmodiques amendent le syndrome douloureux. Le diabète est traité par un régime à 2.000 cal. et Diabiphage 2, puis 3, puis 4 comprimés quotidiens : le résultat est mauvais. En effet, l'acétonurie durera 11 jours; le Benedict sera brique ou jaune 10 jours, bleu ensuite. Voici les chiffres de glycémie : 2,70-2,80; 1,98-2,48; 2,70; 2,04-2,86; durant 3 jours, l'insuline sera nécessaire à raison de 40 u/jour.

Les bilans rénal, sanguin, hépatique restent normaux. Le produit est bien supporté.

Donc, diabète ancien traité déjà par plusieurs produits s'épuisant peu à peu. Le Diabiphage n'amène qu'un équilibre précaire.

Observation N° 23.

Mme M... Isabelle (50 ans).

Hospitalisée du 18/8 au 1/9/70.

Diabète vieux de 7 ans chez une ancienne obèse énorme (a perdu 53 kg...). Toujours traitée par les sulfamides jusque-là. On note une hérédité diabétique et elle a eu 7 enfants dont les poids de naissance allaient de 4 à 7 kg .Le diabète est souvent déséquilibré, et une tentative est faite en ambulatoire avec le Diabiphage à raison de 2, puis 4 c/jour associés au régime. Il y a intolérance au produit marquée par des nausées et des gastralgies. Biologiquement, il y a échec, et la malade est hospitalisée pour insulinothérapie devenue obligatoire.

A l'entrée :

Elle pèse 43 kg pour 1,54 m. La glycémie est de 3,52 g/l avec glycosurie et sans acétonurie. La malade se plaint de céphalées, d'anorexie, d'avoir beaucoup maigri, de claudication intermittente.

Le retentissement de la maladie est minime, car l'examen clinique ne révèle qu'une areflexie achilléenne bilatérale.

Hémogramme et tests hépatiques sont normaux.

Traitement et évolution :

Nous utilisons l'insuline MN à raison de 15, puis progressivement 26 u/jour avec régime à 2.000 cal. Le résultat est médiocre : Benedict souvent rouge, cependant pas d'acétonurie. Chiffres de glycémie : 2,67-4,12; 0,89-2,35; 1,47-0,96; 1,95-3,08.

Les bilans sanguins et hépatiques restent normaux.

Donc, malade qui, après s'être montrée insensible à de nombreux produits oraux, ne l'a pas été davantage au Diabiphage. Même l'insuline n'équilibre que médiocrement ce diabète par ailleurs sans retentissement somatique majeur.

Observation N° 24.

M. D... J.-René (76 ans).

Hospitalisé du 6/10 au 23/11/70.

Malade éthylique chronique dont le diabète, découvert en 1936, a été diversement traité. Le malade, toujours obèse, est

traité depuis 5 ans par l'insuline (en moyenne 40 u/jour). Il présente des signes nerveux, oculaires, artériels de dégénérescence. Il entre dans le Service pour équilibration.

A l'entrée :

La glycémie est à 3,24 g/l avec une glycosurie forte (Benedict brique) et sans acétonurie.

L'examen clinique reconnaît une hépatomégalie prévisible de 3 travers de doigt, non douloureuse. L'artériopathie distale bilatérale entraîne des dysesthésies et douleurs des M.I., une adynamie avec réduction du périmètre de marche. Les pouls périphériques sont abolis et l'indice oscillométrique nul. De plus, il présente une insuffisance cardiaque modérée avec tachycardie, dyspnée d'effort, souffle systolique de base, rude, d'intensité 2/6, sans irradiation. Enfin, les R.O.T. et la sensibilité profonde sont abolis. Psychiquement, le malade est un caractériel avec agressivité majeure, probablement due à l'éthylisme. Ajoutons que le F.O. est normal.

Le bilan hépatique est perturbé avec Hanger +, Gros 3 ml, Mac Lagan 10 u, L.D.H. 2.300, B.S.P. = 25 % à la 45e minute. Par contre, l'hémogramme est normal : G.R. 5.300.000, G.B. 7.000 dont P.N. 42, E 3, L 44, M 11.

Traitement et évolution :

L'insuline est nécessaire 10 jours avec des doses décroissantes de 40 à 15 u/jour. Le Benedict est bleu dès le 2e jour et le restera. L'acétone sera toujours absent des urines. Ensuite, il recevra le Diabiphage 2 c/jour durant un mois, puis 1 c/jour ensuite. Le régime à 1.200 cal. réduit sensiblement la surcharge pondérale (passe de 97 à 86 kg).

Valeur des glycémies : 1,46-1,62; 1,32-1,14; 1,20-1,14; 1,06-1,10; 0,94-0,68; 1,22.

L'hémogramme après traitement reste normal et les tests hépatiques toujours perturbés. La tolérance au produit est bonne.

Donc, diabète métapléthorique typique. La réduction de poids permet de surseoir à l'insulinothérapie, avec un traitement per os aux doses faibles.

Observation N° 25.

Mme M... Aléda (72 ans).

Hospitalisée du 12/5 au 16/6/70.

Cette ancienne obèse traite mal son diabète, et souvent l'insulinothérapie a été nécessaire. La maladie a été diagnostiquée il y a 10 ans par suite de la baisse visuelle qui a entraîné des investigations biologiques. La malade a bien réagi au mélange Glucidoral - Insoral durant quelques années. Ensuite, mise à l'insuline MN 34 u/j en moyenne.

A l'entrée :

La malade pèse 52 kg pour 1,55 m. L'examen clinique révèle l'atteinte nécrotique d'un orteil du pied gauche. De plus, les pouls périphériques sont abolis ainsi que les réflexes. La malade se plaint de lourdeur des jambes, de dysesthésies pénibles et chroniques. L'indice oscillométrique confirme l'atteinte périphérique artério-veineuse. Le F.O. est au stade III avec gêne fonctionelle correspondante. Le reste de l'examen est normal, sauf une hyperthermie à 38°.

La glycémie d'entrée est à 1,65 sans glycocétonurie.

Les G.R. sont 4.300.000, G.B. 9.600 dont P.N. 66, E 1, B 2, L 24, M 7. Les tests hépatiques sont normaux : Mac Lagan 1 u, Gros 2 ml, Hanger —.

Traitement et évolution :

La fièvre est reliée à une infection urinaire prouvée par l'uroculture. Sous l'effet des veinotrophiques, vasodilatateurs, antibiotiques, le syndrome vasculaire s'amende peu à peu et la leucocyturie cesse.

Le diabète est bien contrôlé après remplacement de l'insuline par Diabiphage 2 c/j et régime à 1.800, puis 1.600 cal. quotidiennes. Il n'y a ni acétonurie ni glycosurie.

Les glycémies sont : 1,65-1,05; 0,76-1,94; 0,50-1,22; 0,90-1,98. Le contrôle sanguin après traitement est fait : G.R. 4.800.000, G.B. 5.700. Des tests hépatiques, le Hanger marquera ++.

Donc, diabète mal soigné et très compliqué. Le Diabiphage ne permet qu'un contrôle assez moyen. L'insuline sera reprise (consultation externe).

C. — DIABETE MAIGRE (5 cas) :

— Traités d'emblée 1
— Substitution aux sulfamides 1
— Substitution à l'insuline 3

Observation N° 26.

Mme G... Berthe (70 ans).

Hospitalisée du 12/5 au 23/6/70.

Mme G... entre dans le Service pour syndrome parkinsonien récent et altération des fonctions rénales. La malade n'a jamais été forte (47 kg maximum). Trois grossesses ont été normales. Aucun diabétique dans l'entourage. Elle pense que son diabète a déjà été découvert voici 10 ans, mais néanmoins elle n'a jamais été traitée pour. Les examens hospitaliers systématiques le font découvrir, et la malade reçoit d'abord Glucidoral qu'elle ne supporte pas. On lui prescrit alors Glucophage (2 c/j) qui l'équilibre.

A l'entrée :

Malade pesant 37,5 kg pour 1,46 m. La clinique est riche.

Le syndrome extra-pyramidal est complet avec tremblement de repos, akinésie, hypertonie, paresthésie. L'examen pulmonaire objective une atteinte inflammatoire bilatérale, probablement d'origine virale.

Les fonctions rénales sont altérées car clearance à la créatinine = 39 ml/', urée = 0,90, infection à proteus retrouvés à l'uroculture. Enfin, la malade se plaint de douleurs gastriques non calmées par le phosphate d'Al. L'examen endo-oculaire montre un F.O. athéroscléreux avec capillarose maculaire bilatérale.

L'exploration biologique hépatique est normale, ainsi que l'hémogramme : G.R. 4.700.000, G.B. 6.000 avec P.N. 65, E 2, L 30, M 3.

Traitement et évolution :

Les signes extra-pyramidaux répondent bien à l'Artane. Le T.G.D. ne montre ni gastrite, ni hernie hiatale. Avec Diabiphage,

les gastralgies cessent. Les signes pulmonaires sont améliorés par les antibiotiques et les analeptiques respiratoires.

Chez cette malade, le diabète passe au second plan, car l'équilibre est déjà obtenu par Glucophage. Elle est mise à un régime à 1.600 cal. et les glycémies seront : 0,71; 1,16-0,80; 1,80; 0,54; 0,67; 1,51. Le Benedict toujours bleu et l'acétonurie nulle. Ceci est obtenu avec 3 c/jour de Diabiphage, puis 2, puis 1.

Il s'agit donc d'un diabète maigre sénile. Le Diabiphage associé au régime ne peut supprimer les hypoglycémies. L'insuline sera sans doute vite nécessaire. Elle n'a été que reculée par la médication orale. Notons que les bilans hématologiques et hépatiques postérieurs restent normaux.

Observation N° 27.

M. R... Pierre (39 ans).

Hospitalisé du 1/6 au 20/6/70.

Il s'agit d'un diabète révélé voici 4 ans par un amaigrissement et une asthénie. Depuis, toujours traité oralement par les sulfamides (dernièrement Diabinèse).

Le malade entre dans le Service pour équilibration de son diabète.

A l'entrée :

Le sujet pèse 54 kg pour 1,60 m. Hyperglycémie modérée à 2,24 g/l avec Benedict vert et pas d'acétonurie. L'état général est bon, mais l'asthénie importante. Le malade se plaint de crampes dans les mollets, et de claudication intermittente. En plus, il présente parfois des syncopes d'effort, avec sueurs, impression de chaud et froid, voile devant les yeux. Il ne nous a pas été possible d'en préciser l'origine. L'examen révèle une bronchite chronique tabagique, des pouls périphériques abolis. Le F.O. est au stade II. Le reste de l'examen est normal. L'imprégnation éthylique paraît certaine. Biologie : urée 0,40, Hanger —, Mac Lagan 1,8 u., Gros 2,1 ml, G.R. 4.900.000, G .B. 7.000 et formule normale, lipides totaux 10 g/l.

Traitement et évolution :

Régime à 2.200 cal. et Diabiphage à 2 puis 3 c/jour après une semaine.

Les glycémies restent élevées : 1,50; 2,05-1,42; 2,48-2,50; 2,43-1,34; 2,66-1,92; 1,96-1,46.

Le Benedict est vert presque toujours. Par contre, pas d'acétonurie. Les 7 et 8 Juin, on doit instituer l'insuline à 10 u/j, et cependant les glycémies restent supérieures à 2 g/l. L'insulinémie est normale et le cycle glycémique de type diabétique.

On pense pouvoir rattacher les syncopes fugaces à une intolérance au Diabinèse. Pourtant, le malade n'en présente pas avec le Diabiphage qui est bien supporté.

Les bilans biologiques après traitement restent normaux.

Donc, diabète maigre d'un adulte jeune. Le Diabiphage ne réussit pas à l'équilibrer.

Observation N° 28.

Mme B... Yvonne (57 ans).

Hospitalisée du 11/2 au 23/2/70.

Cette malade présente un diabète sévère de type maigre, vieux de 13 ans. Dans ses antécédents, on note une grande frayeur, en 1943, suite à un bombardement. Bien qu'indemne, la malade présente une quadriplégie flasque qui récupèrera peu à peu aux membres supérieurs, la paralysie restant flasque et totale aux membres inférieurs plusieurs années. En 1952, une grossesse très mal supportée amène un fœtus mort-né de plus de 5 kg. Le diabète est découvert en 1957 par les signes fonctionnels classiques. La malade est traitée alors et depuis par insuline Mixte Novo (environ 40 u/j).

Un épisode grippal déséquilibre le diabète : elle est hospitalisée.

A l'entrée :

La glycémie est à 5 g avec acétonurie et Benedict brique.

L'examen clinique retrouve un steppage avec pied équin à droite et un genu valgum. Les R.O.T. sont diminués à gauche et abolis à droite. Le reste de l'examen est normal, cependant que l'investigation psychologique reconnaît un conflit développé vis-à-vis du père avec compensation boulimique. D'où l'obésité de la patiente.

La fonction urinaire est très perturbée à cause de la néphropathie interstitielle biologiquement prouvée. Le F.O. est au stade I (exsudats).

Traitement et évolution :

30 unités journalières d'insuline et un régime à 1.600 cal. stabilisent la glycémie. La malade est hospitalisée de nouveau en Juillet 1970 et mise à 2 c/jour de Diabiphage + 1.200 cal/jour. Les glycémies sont subnormales : 1,08; 1,46; 1,28; 1,40, tandis que le Benedict reste bleu et l'acétone négatif.

Hémogramme et tests hépatiques restent rigoureusement normaux après ce traitement.

La tolérance au produit a été bonne.

Donc, diabète de type II aggravé par l'obésité, le psychisme, l'atteinte grippale. Il semble que le produit agisse bien avec un régime très rigoureux. L'insulinothérapie nouvelle est ainsi repoussée à plus tard.

OBSERVATION N° 29.

M. L... Mariano (62 ans).

Hospitalisé du 21/11/70 au 4/1/71.

Sujet diabétique depuis 11 ans et traité alternativement par insuline et médications orales, avec bon équilibre en général. Une infection traînante de la jambe droite (début en Août 1970) déséquilibre le diabète. Il entre, pour cette raison, dans le Service.

A l'entrée :

Le malade se plaint de douleurs et dysesthésies des M.I., surtout de son ulcération, et d'anorexie. L'examen clinique objective l'artérite modérée (pouls abolis et indice abaissé) et surtout la plaie nécrotique, suppurée, de la jambe droite. Le reste de l'examen est normal. Le malade pèse 60 kg pour 1,66 m. Notons que l'E.C.G. révèle une surcharge gauche modérée.

La glycémie d'entrée est de 1,78 g/l sans passage urinaire.

Hémogramme d'entrée : G.R. 5.400.000, G.B. 6.300 dont P.N. 59, E 2, L 35, M 4. Les tests hépatiques sont normaux.

Traitement et évolution :

On institue un régime à 2.400 cal. sans sel associé au Diabiphage 3 c/jour, ramenés à 2 après 3 semaines. Le Benedict oscillera du brique au bleu durant 15 jours, mais on ne notera jamais d'acétonurie.

Le traitement antibiotique de la plaie amène un meilleur équilibre, ce qui est normal. Le Benedict restera bleu jusqu'à la sortie. Glycémies : 1,78-1,82; 1,64-2,32; 1,64-2,10; 1,42-2,06; 1,46-1,00; 1,12-0,74; 1,04-1,59.

Le Diabiphage est bien supporté. Les bilans sanguins et hépatiques de sortie sont normaux.

Donc, diabète maigre sénile décompensé par une infection traînante. Son amélioration amène peu à peu un nouvel équilibre aussi bon qu'avec les autres produits.

OBSERVATION N° 30.

Mme F... Berthe (64 ans).

Hospitalisée du 13/5 au 5/6/70.

Il s'agit d'un diabète maigre révélé il y a 22 ans par des signes fonctionnels où dominait l'asthénie. Le diabète, très difficile à équilibrer, est accompagné de signes cardiovasculaires et oculaires très importants. La malade néglige sa maladie et se soigne très mal.

Elle entre d'abord au B.U.M. avec une glycémie à 3,32, un Benedict brique, une cétonurie ++++. 15 unités journalières d'insuline ramènent la glycémie à 1,90 g/l.

A l'entrée :

La glycémie est à 1,90 sans glycocétonurie. Hémogramme : G.R. 4.200.000, G.B. 6.600, normalement répartis. L'urée sanguine est à 0,38 et tous les tests hépatiques normaux.

L'examen confirme l'H.T.A. ancienne : 19/9. Elle a entraîné une hypertrophie du V.G. et une insuffisance cardiaque révélée par une dyspnée d'effort et même de décubitus. L'E.C.G. montre un axe dévié à + 35° et un décalage de ST en D 2, D 3, VF, V 5, V 6.

Un cliché montre une aorte élargie, scléroathéromateuse. L'auscultation reconnaît une tachycardie permanente à 120, un léger souffle systolique. Les pédieuses sont mal perçues et l'indice oscillométrique est nul. Le F.O. présente de profondes lésions rétiniennes. Enfin, les réflexes et la sensibilité profonde sont abolis.

Traitement et évolution :

Après l'insuline, la malade est mise sous Diabiphage 2 c/jour durant 10 jours, 3 c/jour ensuite. Le Benedict reste toujours bleu et les corps cétoniques absents des urines. Le régime est, bien sûr, sans sel strict à 1.600 cal. La glycémie se stabilise autour de 1,10 g/l durant toute l'hospitalisation. La malade reçoit en plus Hydrosarpan, Péritrate, Aldomet : T.A. et rythme se stabilisent.

Le bilan biologique après traitement donne : G.R. 4.000.000, G.B. 5.200, P.N. 71, E 2, L 23, M 4. Les tests hépatiques restent normaux, sauf une hypoalbuminémie à 36 g pour un protidogramme à 70 g.

Revue en consultation le 17/9/70, la malade présente une glycémie à 1,70 et une T.A. à 20,5/9,5. Elle se plaint de troubles oculaires et d'amnésie de fixation.

Donc, diabète ancien négligé, donc mal traité, et régime jamais suivi à la maison. La glycémie n'est pas stabilisée : c'est un échec.

4°) COMMENTAIRES DES RESULTATS.

Ils doivent être analysés à la lumière de quelques données. D'abord, nos malades ayant tous été hospitalisés, le diabete est statistiquement plus grave chez eux que chez les malades de consultation externe. En outre, les deux tiers étaient atteints de complications majeures (rétinopathie, artérite distale, coronarite, néphropathie, neuropathie, arthropathie...), facteurs de déséquilibre. Ensuite, notre étude comporte 13 cas de diabète métapléthorique ou maigre : cette tranche de patients enregistre, comme prévu, le taux le plus fort d'échec. Il nous paraît utile de signaler à ce propos une opinion très controversée, à savoir que l'insulinothérapie d'emblée chez eux serait une meilleure tactique.

❖ Resultats globaux.

Ils ont été sur 30 cas :

— Très bons dans 14 cas (cétoglycosurie nulle et suivie, glycémies entre 0,90 et 1,60).

— Bons dans 4 cas (cétoglycosurie nulle et suivie, glycémies entre 0,90 et 1,80, mais parfois quelques hypo ou hyperglycémies dépassant ces chiffres).

— Moyens dans 7 cas (cétoglycosurie intermittente, glycémies comprises entre 0,60 et 2,60, donc assez mal contrôlées).

— Mauvais dans 5 cas : échec de la thérapeutique avec anarchie de la glycorégulation et/ou recours obligatoire à l'insuline.

Ce classement est purement physiologique et biochimique. Il ne présume pas des phénomènes d'intolérance qui se sont produits deux fois.

❖ Resultats analytiques.

La répartition des résultats suivant la forme clinique nous permet de constater :

1°) *Sur* 17 *diabètes gras :*

11 très bons résultats.
1 bon résultat.
4 résultats moyens.
1 échec.

Dans les 2 cas où le Diabiphage a été utilisé d'emblée, le résultat a été très bon.

Dans les 13 cas où le produit a rempacé sulfamide, biguanide ou l'association, on note 9 très bons résultats, 4 résultats moyens. Ceci est conforme à ce que l'on attend. En effet, la plupart des malades entrent pour équilibration non obtenue par l'association. Le Diabiphage, dans 4 cas, n'amène qu'un équilibre précaire.

Dans les 2 cas où l'insuline a été remplacée par le Diabiphage, il y a 1 bon résultat et 1 échec. Ce sevrage concerne une malade atteinte d'un diabète ancien (22 ans) toujours insuliné. Le résultat a été particulièrement rapide (obs. n° 16).

2°) *Sur* 8 *diabètes métapléthoriques :*

3 très bons résultats.
1 bon résultat.
2 résultats moyens.
2 échecs.

Dans le cas où le Diabiphage a été utilisé d'emblée, le résultat a été excellent. Il s'agissait d'une malade qui

a inauguré son diabète par un coma hyperosmolaire. L'insuline nécessaire huit jours a été remplacée par le Diabiphage avec un succès total (obs. n° 18).

Dans les 5 cas où le produit a été employé en relais des sulfamides, les résultats sont moins positifs : 1 échec, 2 résultats moyens, 1 bon, 1 très bon.

Dans les 2 cas où le produit a remplacé l'insuline, il y a 1 échec et 1 très bon résultat, l'observation n° 24, où pourtant le diabète datait de 1936.

3°) *Sur 5 diabètes maigres :*

2 bons résultats.
1 résultat moyen.
2 échecs.

Dans le cas où le Diabiphage a été utilisé d'emblée, le résultat est moyen.

Dans le cas où il a remplacé les sulfamides, il y a échec.

Dans les 3 cas où il a pris le relais de l'insuline, on note 2 bons résultats et 1 échec. Remarquons l'observation n° 28 où une femme de 57 ans présentait un diabète sévère datant de 13 ans. Le Diabiphage institué progressivement amène un bon équilibre de la glycorégulation.

La répartition globale des résultats suivant les modalités d'utilisation du produit montre :

— Diabiphage utilisé d'emblée (4 cas) = 3 très bons résultats.

— Diabiphage utilisé en relais d'un ou des deux types de produits oraux (19 cas) = 10 très bons résultats, 1 bon résultat, 6 moyens et 2 échecs.

— Diabiphage relayant l'insuline (7 cas) = 1 très bon résultat, 3 bons et 3 échecs.

4°) *Doses administrées :*

8 malades ont reçu 1 c/jour avec 7 bons résultats et 1 résultat moyen.

14 ont reçu 2 comprimés quotidiens avec 7 très bons résultats, 3 bons, 2 moyens et 2 échecs.

2 ont été traités avec 4 c/jour : 1 résultat moyen et 1 échec.

Ces doses fortes ont été employées dans les cas les plus sérieux, et le groupe de ces malades comporte la plus grande fréquence de résultats moyens et d'échecs.

5°) *Tolérance.*

La tolérance du Diabiphage, à la lumière de notre étude, nous semble très bonne, puisque 28 de nos malades n'ont ressenti aucune gêne. Un malade a ressenti des nausées, un autre des nausées et des gastralgies. Le traitement a été poursuivi en réduisant la dose.

Certaines observations sont à remarquer :

— Observation n° 9 concernant un homme de 65 ans présentant un épisode fébrile avec diarrhée persistante, et chez qui le produit provoque des nausées.

— Observation n° 10 concernant un malade de 70 ans atteint de sigmoïdite diverticulaire et qui supporte parfaitement le produit.

— Observation n° 15 : une femme de 63 ans présente un état diarrheïque fébrile avec déshydratation : bonne tolérance.

— Observation n° 20 concernant un malade de 68 ans avec gastrite médicamenteuse et qui tolère bien la médication.

Les 2 malades ayant présenté une intolérance digestive étaient respectivement traités par 1 et 4 comprimés quotidiens.

Par ailleurs, notre recherche systématique d'effets secondaires sur le foie, le rein ou le sang s'est avérée vaine. Une seule fois (obs. n° 25), parmi les tests hépatiques après expérimentation, le Hanger a été à ++.

Enfin, aucun effet antabuse n'a été signalé.

CONCLUSIONS

Au terme de cette étude portant sur 30 malades hospitalisés, il nous est possible de tirer quelques conclusions.

1°) L'action antidiabétique du Diabiphage (metformine - chlorpropamide) est incontestable, surtout dans l'indication classique, le diabète par encombrement adipeux. Mais le produit est également actif dans certains diabètes métapléthoriques et dans quelques diabètes maigres tardifs de l'adulte.

2°) Le produit est bien toléré. On ne note aucun retentissement hépatique, rénal, hématologique.

3°) La dose de 1 à 2 comprimés par jour paraît efficace dans la plupart des cas.

3°) La synergie entre metformine et chlorpropamide permet de réduire les doses et d'étendre les indications.

5°) L'indication préférentielle du Diabiphage est le diabète de type I. Cependant, tout diabète de l'adulte non réduit par le régime seul, et chez qui l'insuline n'est pas nécessaire, peut être redevable du produit; mais la possibilité d'échec en est accrue.

6°) Notre expérimentation ne nous révèle aucune contre-indication formelle, même en cas d'atteinte digestive, rénale ou cardiovasculaire du malade. Il est intéressant de signaler, à ce propos, que le Diabinèse a été

utilisé pour traiter des artérites (diabétiques ou pas); les résultats, très inconstants, sont néanmoins positifs et encourageants.

Cependant, et cela va de soi, le produit ne doit pas être prescrit ou utilisé en cas d'acidocétose grave; le diabète de l'enfant ou du jeune adulte, celui de la femme enceinte constituent des contre-indications a priori.

Vu et Permis d'imprimer :

Toulouse, le 24 Février 1971

Pour le Recteur,
Le Président du Conseil de l'Université :
L. LARENG

BIBLIOGRAPHIE

1. Albary (C.) et Martin (S.). — Les méfaits des antidiabétiques de synthèse. *La Semaine des Hôpitaux.* Thérapeutique n° 7. Juillet 1960.

2. Aubertin (E.). — La chimiothérapie du diabète et ses limites. *Bulletin de la Société Médicale de Pau.* n° 63, 3e trimestre 1966.

3. Azerad (F.) et Lubetzky (J.). — Traitement du diabète de l'adulte par le diméthylbiguanide. *Bulletin de la Société de Médecine des Hôpitaux de Paris.* 1959, n° 3/4.

4. Belin (J.). — Etude clinique d'un sulfamide hypoglycémiant : le chlorpropamide. *Lyon médical,* n° 42. 21 octobre 1962.

5. Boulet (P.), Mirouze (J.), Schmouker (Y.). — Intérêt de l'association arylsulfamide-biguanide dans le traitement du diabète sucré. *Presse médicale* 1960-68, pp. 2123-2126.

6. Daeppen (J.-P.), Hofstetter (J.-R.), Curchot (B.), Saudan (Y). — Traitement oral du diabète par un nouvel hypoglycémiant, le P 607 ou Diabinèse. *Schweizerische medizinische wachenscheift.* n° 31, pp. 817-819 (1959).

7. Darnaud (C.), Denard (Y.), Moreau (G.) et Voisin (R.). — Principes généraux de traitement du diabète (régime mesuré ou régime libre ?). *Semaine des Hôpitaux.* 20 juin 1956.

8. Darnaud (C.), Denard (Y.) et Darnaud (J.). — Essai d'une synthèse de la physiologie pathologique du diabète gras, à la lumière des conceptions de Randle. *Le Diabète,* XV, 4, pp. 297-303. Octobre-décembre 1967.

9. Deuil (R.). — Expertise clinique du Diabiphage.

10. Deuil (R.), Magdelaine (M.) et Tartinuille (P.). — Les limites de l'association sulfamides-biguanides dans le traitement du diabète sucré. *Presse Médicale* 1961-69. pp. 1324-1326.

11. Dussouet (C.). — Contribution à l'étude du LA 6030 ou Glucosulfa. *Thèse doctorat en Médecine.* Toulouse, Décembre 1965.

12. Goodner (C.-J.) et Coll. — The pattern of response of plasma insulin and glucose to meals and fasting during chlorpropamide therapy. *Annals of internal medicine.* Vol. 68, n° 4. April 1968, pp. 757-769.

13. Herman (J.B.) et Jackson (W.-P.-U.). — Dimethyldiguanide (Glucophage LA 6023) in Diabetes mellitus. *South Afr. Med.* (1961 April).

14. Klotz (H.) et Mme Guiraudon. — Intérêt du dimethyl biguanide dans le traitement du diabète. *La Clinique* (1960), LV n° 544.

15 Lestradet (H.), Besse (J.) et Billaud (L.). — Etude de l'action d'une biguanide Nn (dimethylguanyl-guanidine) sur un groupe de 235 enfants diabétiques. *Presse Médicale* (1960).

16. Loubatieres (A.). — Comment comprendre le diabète, comment agissent les thérapeutiques hypoglycémiantes. *Journal de Médecine de Montpellier.* T III. n° 8, octobre 1968, pp. 336-341.

17. Lubetzky (J.). — L'hétérogéneité de l'insuline, la pro insuline. *La Presse Médicale,* n° 28. 7 juin 1969, pp. 995-996.

18. Meyer (F.). — Etude sur le mode d'action des biguanides hypoglycémiants. *Comptes rendus des séances de l'Académie des Sciences.* 1960, pp. 1928-1930.

19. Mirouze (J.). — Expertise clinique du Diabiphage.

20. Sterne (J.). — Du nouveau dans les antidiabétiques, le Nn dimethyl-diguanide. *Maroc Médical* (1957, Décembre, p. 1295.)

21. Sterne (J.) et Hirsch (C.). — Remarques à propos de l'association biguanides-sulfamides hypoglycémiants en pharmacologie et en clinique. *Société Française de thérapeutique et pharmacodynamie. Thérapie* 1964, XIX, pp. 563-569.